



Ausschliessungspatent

ISSN 0433-6461

(11)

0151 943

Erteilt gemäÙ § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

Int.Cl.³

3(51) C 07 D 519/02

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 222 386

(22) 03.07.80

(44) 11.11.81

(71) SANDOZ AG BASEL;CH;

(72) BOLLIGER, GEORG, DR.; CH; STUETZ, PETER, DR.; AT;

(73) SANDOZ AG, BASEL, CH;

(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ERGOPEPTINDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ergopeptinderivaten, insbesondere in Stellung 2 durch eine Methylgruppe substituierte 8R oder 8S-Peptid-ergotalkaloide und ihre Saeureadditionssalze, mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften fuer die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Arzneimitteln mit breitem Wirkungsprofil. Erfindungsgemaess werden Verbindungen der Formel I hergestellt, worin R_1 fuer Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, R_2 fuer Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl steht, R_3 und R_4 unabhangig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R_5 Wasserstoff bedeutet und, falls R_7 fuer Wasserstoff steht, auch Brom bedeuten kann und R_6 und R_7 zusammen eine einfache Bindung bilden oder R_6 und R_7 je fuer Wasserstoff stehen oder R_6 Methoxy und R_7 Wasserstoff darstellen und ihre Säureadditionssalze. - Formel I -

222386 -1-

Berlin, den 21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Verfahren zur Herstellung von Ergopeptinderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Ergopeptinderivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, Verfahren zu deren Herstellung sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Ergopeptinderivate enthalten.

Die Erfindung betrifft insbesondere in Stellung 2 durch eine Methylgruppe substituierte 8R- oder 8S-Peptidergotalkaloide und ihre Säureadditionssalze.

Diese Verbindungen, im folgenden als erfindungsgemäße Verbindungen bezeichnet, umfassen die 2-Methylderivate der sowohl in der Natur vorkommenden wie auch synthetisch zugänglichen Peptidergotalkaloiden. Sie können gegebenenfalls die in der Chemie der Peptidergotalkaloiden üblichen Substituenten tragen.

Die in Stellung 9, 10 ungesättigten Verbindungen sind bevorzugt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der CH-PS Nr. 588485 ist bereits die Herstellung einer breiten Klasse von Ausgangsprodukten beschrieben, umfassend unter anderen erfindungsgemäßen Verbindungen die Verbindungen der Formel I mit der Konfiguration 8R,

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 C/222 386

worin R_3 für Methyl steht und R_5 , R_6 und R_7 je Wasserstoff bedeuten. Es wird aber in dieser Patentschrift kein in Stellung 2 substituiertes Ergopeptidalkaloid spezifisch genannt. Außerdem wird für diese Verbindungsklasse keine therapeutische Anwendung angegeben.

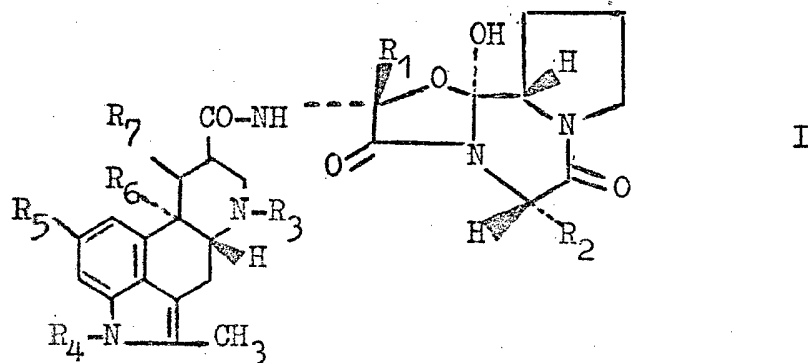
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens mit dem Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften hergestellt werden können, die geeignet sind beispielsweise zur Behandlung von Parkinsonismus, Akromegali, Zerebralsklerose, Zerebralinsuffizienz, Bewusstseinsverlusten, Migräne sowie als Antidepressiva und für Thromboseprophylaxe.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und ein Verfahren zu deren Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I



21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

hergestellt,

worin

R_1 für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R_2 für Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl steht,

R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R_5 Wasserstoff bedeutet und, falls R_7 für Wasserstoff steht, auch Brom bedeuten kann und

R_6 und R_7 zusammen eine einfache Bindung bilden oder

R_6 und R_7 je für Wasserstoff stehen oder

R_6 Methoxy und R_7 Wasserstoff darstellen, und ihre Säureadditionssalze.

In der Formel I steht R_1 beispielsweise für Methyl oder Isopropyl. R_2 steht beispielsweise für Benzyl, vorzugsweise für verzweigtes Alkyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen. R_3 bedeutet beispielsweise eine n- oder isopropyl-, vorzugsweise eine Methylgruppe. Bevorzugt bedeuten R_4 und R_5 Wasserstoff. R_6 und R_7 bilden zweckmäßigerweise eine Bindung.

Die Verbindungen der Formel I können in Form von zwei Isomerengruppen vorliegen, nämlich die Verbindungen mit der Konfiguration 8R und diejenigen mit der Konfiguration 8S. Die Verbindungen der Formel I mit der Konfiguration 8R sind bevorzugt.

Gemäß der vorliegenden Erfindung gelangt man zu den

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

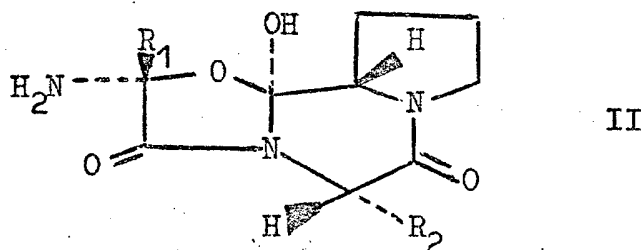
erfindungsgemäßen Verbindungen, indem man

- a) ein entsprechendes reaktives 2-Methyl-lysergsäure-derivat mit einem Säureadditionssalz eines entsprechenden Aminocyclols kondensiert, oder
- b) ein entsprechendes in Stellung 2 durch eine in die Methylgruppe reduzierbare Dithiomethyn- oder Thiomethylengruppe substituiertes Peptidergot-alkaloid reduziert, oder
- c) eine Methylgruppe in Stellung 2 eines entsprechenden in Stellung 2 unsubstituierten Peptidergot-alkaloids einführt,

und die erhaltenen Verbindungen gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Insbesondere gelangt man zu den Verbindungen der Formel I und ihren Säureadditionssalzen, indem man

- a) ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel II,



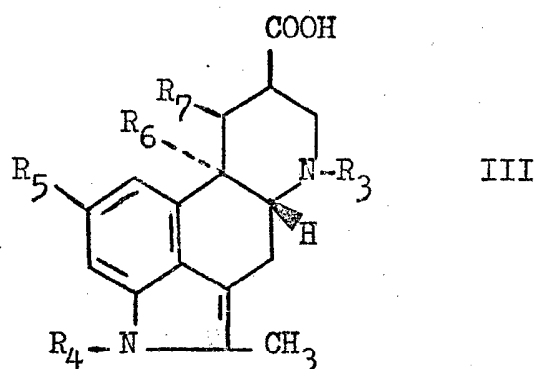
worin R_1 und R_2 obige Bedeutung besitzen, mit einem

21. 11. 1980

57.741.11

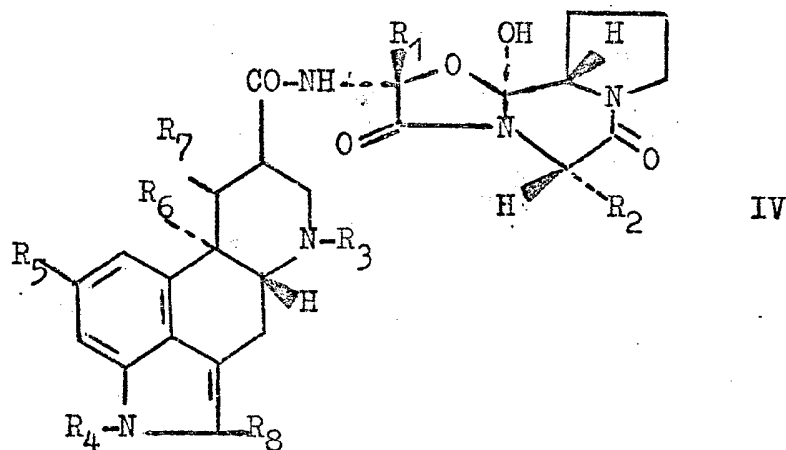
AP C 07 D/222 386

reaktiven Säurederivat einer Verbindung der Formel III,

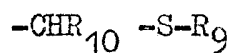


worin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 obige Bedeutung besitzen, kondensiert oder

b) eine Verbindung der Formel IV,



worin R_1 bis R_7 obige Bedeutung besitzen und R_8 einen in die Methylgruppe reduzierbaren Rest der Formel V bedeutet,



V

21. 11. 1980

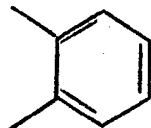
57 741 11

AP C 07 D/222 386

worin

R_9 für niederes Alkyl oder eine Benzylgruppe steht und

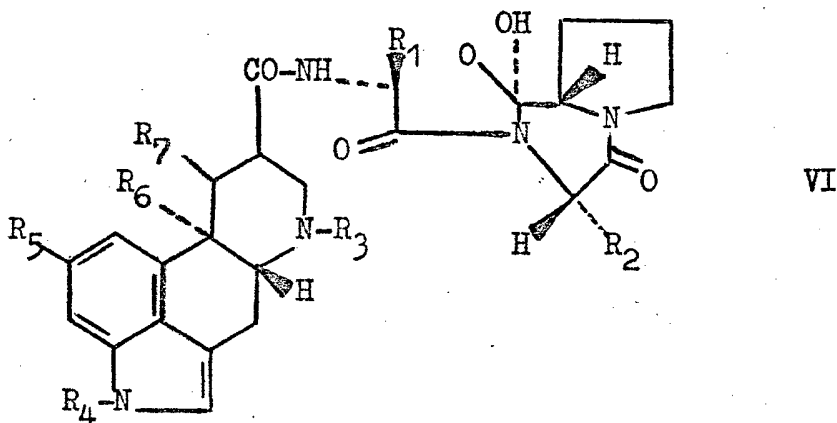
R_{10} Wasserstoff oder eine Gruppe $-S-R_{11}$ bedeutet, worin R_{11} niederes Alkyl, eine Benzylgruppe oder, zusammen mit R_9 , eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-$, wobei n für 2 oder 3 steht, $-CH_2-S-CH_2-$ oder



bedeutet,

reduziert oder

c) in Stellung 2 einer Verbindung der Formel VI,



worin R_1 bis R_7 obige Bedeutung besitzen, eine Methylgruppe einführt,

und die erhaltenen Verbindungen gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren a) kann analog zu bekannten Methoden für die Kondensation zur Herstellung von analogen Peptidergotalkaloiden erfolgen.

21.11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Ein geeignetes Säureadditionssalz des Aminocyclols ist das Hydrochlorid.

Als reaktionsfähige, funktionelle Derivate des 2-Methyl-lysergsäurederivates können beispielsweise das Säurechlorid, das Säureazid oder das gemischte Anhydrid mit Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure eingesetzt werden.

Man kann auch das Additionsprodukt des 2-Methyl-lysergsäurederivates mit Dimethylformamid oder Acetamid und Thionylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid verwenden. Vorzugsweise wird die Reaktion in Gegenwart von Triäthylamin oder Pyridin durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind z. B. Chloroform, Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Acetonitril.

Die Umsetzung kann bei Temperaturen zwischen -30° bis $+20^{\circ}\text{C}$ durchgeführt werden.

Die Reduktion gemäß Verfahren b) kann auf an sich bekannte Weise erfolgen, beispielsweise katalytisch, wobei Raney-Nickel mittlerer Aktivität als Katalysator besonders geeignet ist. Die Reaktion kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in einem Gemisch von Aceton-Dimethylformamid, durchgeführt werden.

Die Reduktion wird vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt, was durch Vorbehandlung des Raney-Nickel-Katalysators möglich ist.

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Unter diesen milden Bedingungen wird beispielsweise eine allfällige Doppelbindung in 9, 10-Stellung des Lysergsäuregerüsts kaum angegriffen.

Die Vorbehandlung des Raney-Nickel-Katalysators erfolgt z. B. in der Weise, daß man eine wäßrige Suspension des Katalysators teilweise durch Aceton-Dimethylformamid-Gemische ersetzt.

Die Reduktion kann auch durch geeignete Reduktionsmittel, wie Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid und ähnliche Hydride in Gegenwart von Metallsalzen wie Kupfer-, Zink-, Titan- und Nickelsalzen etc. in protischen oder aprotischen Lösungsmitteln erfolgen. Als besonders geeignet erweist sich in situ hergestelltes Nickelborid in Äthylenglykol.

Bevorzugte Reste R_8 sind die 1,3-Dithian-2-yl- und die 2-(1,3)-Dithiolano-Gruppen.

Die Einführung der Methylgruppe gemäß Verfahren c) kann analog zu an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Man gelangt beispielsweise zu den 9, 10-Dihydroergotpeptidalkaloiden durch 2-Aminomethylierung und anschließende Hydrogenolyse der entsprechenden in 2-Stellung unsubstituierten Verbindungen.

Bevorzugt wird die Einführung der Methylgruppe in zwei Stufen durchgeführt, wobei die erste Stufe die Einführung einer schwefelhaltigen Gruppe und die zweite Stufe die Reduktion dieser Gruppe gemäß Verfahren b) ist.

21. 11. 1980

57 741 11

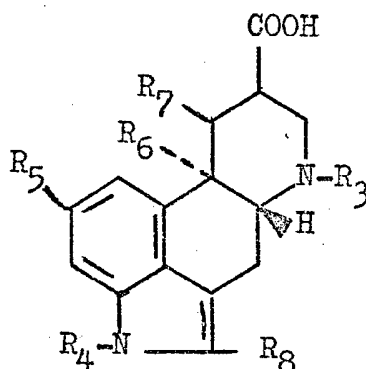
AP C 07 D/222 386

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden.

Falls die Verbindungen in 9, 10-Stellung ungesättigt sind, werden sie insbesondere beim Verfahren a) in Form von Gemischen der Isomeren 8R und 8S erhalten, die auf an sich bekannte Weise aufgetrennt werden können, beispielsweise chromatographisch. Gewünschtenfalls können die 8R- und 8S-Isomeren auf an sich bekannte Weise epimerisiert werden, beispielsweise durch Behandlung mit Säuren.

Die freien Basen können in Säureadditionssalze umgewandelt werden und umgekehrt. Für die Salzbildung geeignete Säuren sind z. B. die Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Weinsäure.

Die Ausgangsverbindungen der Formel IV können hergestellt werden, indem man ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel II mit einem reaktiven Säurederivat einer Verbindung der Formel VII,



VII

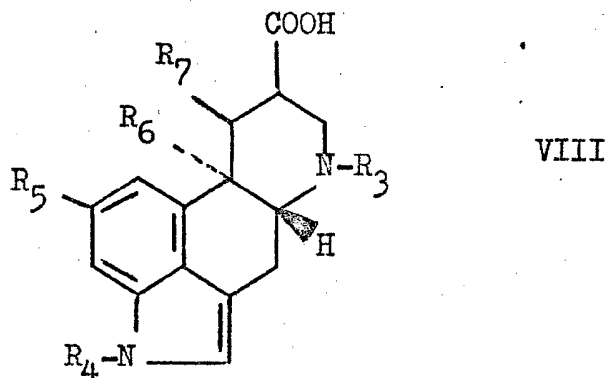
worin R₃ bis R₈ obige Bedeutung besitzen, analog zu Verfahren a) kondensiert.

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Verbindungen der Formel VII werden gewonnen durch Umsetzung von Verbindungen der Formel VIII,

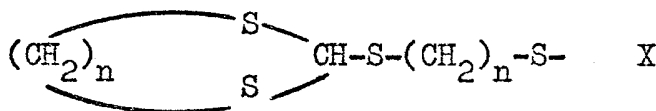


worin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 obige Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel IX,

L- R_8

IX

worin R_8 obige Bedeutung besitzt und L eine mit oder ohne Lewinsäuren leicht abspaltbare Gruppe bedeutet wie Chlor, eine niedere Alkoxygruppe oder ein Rest der Formel X,



worin n obige Bedeutung besitzt. Die Reaktion wird z. B. in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Chloroform oder Methylenchlorid durchgeführt. Die Umsetzung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewissäure wie Titan-tetrachlorid erfolgen. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise zwischen -10° bis $+40^{\circ}\text{C}$.

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Als Verbindungen der Formel IX verwendet man beispielsweise 2-Methoxy-1,3-dithiolan, 2-Chlor-1,3-dithian oder 1,2-Bis (1,3-dithiolan-2-ylthio)äthan. Die zwei erstgenannten Verbindungen werden vorzugsweise in situ dargestellt. Die Verwendung von in situ hergestelltem 2-Chlor-1,3-dithian [siehe J. Org. Chem. 44, 1847 (1979)] ermöglicht die Einführung der 1,3-Dithianyl-Funktion unter milden Bedingungen und ohne Lewisäure.

Falls keine Lewisäure gebraucht wird, kann man auch zu den Verbindungen der Formel IV gelangen, indem man die Einführung der R₈-Gruppe nach der Kondensation zwischen dem Lysergsäurederivat (Verbindung der Formel VII, worin R₈ für Wasserstoff steht) und dem Aminocyclol der Formel II durchführt, z. B. wie im Beispiel 18 beschrieben.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Sie weisen im Tierversuch interessante pharmakologische Eigenschaften auf und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Insbesondere zeigen diese Verbindungen eine Dopamin-rezeptoren-stimulierende Wirkung.

Die neuen Substanzen können aufgrund ihrer dopaminergen Eigenschaften zur Behandlung von Parkinsonismus Anwendung finden.

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Ferner besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Prolaktinsekretions-hemmende Wirkung und können daher z. B. bei der Behandlung der Akromegalie Anwendung finden.

Ferner zeigen sie eine vigilanzerhöhende und psycho-stimulierende Aktivität. Sie sind deshalb indiziert bei zerebralen Gefäßschädigungen, bei der Zerebralsklerose, bei Zerebralinsuffizienz oder bei Bewußtseinsverlusten aufgrund von Schädeltraumata.

Außerdem zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine antidepressive Wirkung und können deshalb als Antidepressiva eingesetzt werden.

Schließlich weisen sie gefäßtonisierende Aktivität, zudem zentrale Effekte auf und beeinflussen periphere wie auch zentrale Kreislaufparameter. Sie können daher bei der Behandlung der Migräne und orthostatischer Beschwerden bzw. für Thromboseprophylaxe Verwendung finden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit konventionellen pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Trägern und gegebenenfalls anderen Hilfsmitteln vermischt und beispielsweise oral oder parenteral verabreicht werden. Sie können oral als Tabletten, dispergierbare Puder, Granulate, Kapseln, Sirupe, Suspensionen, Lösungen und Elixiere und parenteral als Lösungen oder Suspensionen, z. B. als sterile injizierbare wäßrige Lösung, verabreicht werden. Orale Zusammensetzungen können ein oder mehrere

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Zusätze, wie Süßmittel, Geschmacksmittel, Farbstoffe und Konservierungsmittel enthalten, damit ein gutaussehendes und schmackhaftes Präparat erhalten wird. Tabletten können den Wirkstoff mit konventionellen, pharmazeutisch verträglichen Hilfsmitteln vermischt erhalten, z. B. inerte Verdünnungsmittel, wie Kalziumkarbonat, Natriumkarbonat, Laktose und Talk, Granulierungsmittel und Mittel für den Zerfall der Tabletten, wie Stärke oder Alginsäure, Bindemittel, wie Stärke, Gelantin, Gleitmittel, z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk. Die Tabletten können nach bekannten Methoden überzogen werden, damit der Zerfall und die Resorption im Magen-Darmtrakt verzögert wird und die Aktivität sich über eine längere Zeitspanne erstrecken kann. Ebenso kann in den Suspensionen, Sirupen und Elixieren der Aktivstoff vermischt sein mit Hilfsmitteln, die für die Herstellung solcher Zusammensetzungen üblich sind, z. B. Suspendiermittel, wie Methylcellulose, Tragacanth und Natriumalginat; Benetzer, wie Lecithin, Polyoxyäthylensstearat und Polyoxyäthylensorbitanmonooleat und Konservierungsmittel wie Äthylparahydroxybenzoat. Kapseln können den Aktivstoff als einzigen Bestandteil oder vermischt mit einem festen Verdünnungsmittel, wie Kalziumkarbonat, Kalziumphosphat oder Kaolin, enthalten. Die injizierbaren Zusammensetzungen werden ebenfalls in konventioneller Weise formuliert. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten bis etwa 90 % des Aktivstoffes, ergänzt durch einen Träger oder Zusatz. Im Hinblick auf Herstellung und Verabreichung sind feste Dosierungsformen bevorzugt, wie Tabletten oder Kapseln.

222386 -14-

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Die nachfolgenden pharmazeutischen Zusammensetzungen werden nach bekannten Methoden hergestellt:

Tabletten

Verbindung der Formel I, z. B. 2-Methyl-9, 10-dihydro-ergotamin-mesylat	1,025 mg
Weinsäure	0,1 mg
Laktose	84,975 mg
Maisstärke	8 mg
Gelantin	0,3 mg
Magnesium stearat	0,5 mg
Stearinsäure	1,1 mg
Talk	4 mg

Kapseln

Verbindung der Formel I, z. B. 2-Methyl-9,10-dihydro-ergotamin	1 mg
Verdünnungsmittel (Stärke, usw.)	299 mg

Flüssige Zusammensetzungen

	Gewicht (mg)	
	Sterile injizierbare Suspension	Orale flüssige Suspension
Verbindung der Formel I, z. B. 2-Methyl-9,10-dihydroergotamin	0,5	0,5
Natriumcarboxymethylcellulose USP	1,25	12,5
Methylcellulose	0,4	-
Polyvinylpyrrolidon	5	-

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

	Gewicht (mg)	
	Sterile injizierbare Suspension	Orale flüssige Suspension
Lecithin	3	-
Benzylalkohol	0,01	-
Magnesiumaluminiumsilikat	-	47,5
Geschmackstoff	-	qu. s.
Farbstoff	-	qu. s.
Methylparaben, USP	-	4,5
Propylparaben, USP	-	1,0
Polysorbat 80 (z. B. Tween 80), USP	-	5
Sorbitollösung, 70 %, USP	-	2.500
Puffer zur Regulierung des pH-Wertes aus Stabilitätsgründen	qu. s.	qu. s.
Wasser	qu. s. bis 1 ml	qu. s. bis 5 ml

Für die oben genannten Anwendungen variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach verwendeter Substanz, Art der Administration und der gewünschten Behandlung. Im allgemeinen werden aber befriedigende Resultate mit Dosen von ungefähr 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht erreicht; die Administration kann mit einer Dosis täglich vorgenommen werden oder nötigenfalls in mehreren Teildosen erfolgen. Für größere Säugetiere liegt die Tagesdosis im Bereich von etwa 0,5 bis 100 mg der Substanz, geeignete Dosierungsformen für z. B. orale Anwendungen

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

enthalten im allgemeinen ungefähr 0,1 bis 50 mg wirksame Substanz neben festen oder flüssigen Träger-substanzen oder Verdünnungsmitteln.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Herstellungsbeispiele erläutern die Erfindung. Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Beispiel 1: 2-Methyl- α -ergokryptinin und 2-Methyl- ϵ -ergokryptin (Verfahren a)

2,82 g (10 mMol) wasserfreie 2-Methyllysergsäure werden in 25 ml abs. Dimethylformamid durch Zugabe von 2,28 g (20 mMol) Trifluoressigsäure gelöst und unter Rühren auf -10° gebracht. Bei dieser Temperatur tropft man innerhalb 5 Minuten eine Mischung von 2,52 g (12 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid in 12 ml abs. Acetonitril zu und rührt die klare Lösung noch 10 Minuten. Anschließend trägt man unter starker Kühlung 12 ml Pyridin und 1,81 g (5 mMol) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-Amino-5-isobutyl-10b-hydroxy-2-isopropyl-octahydro-3,6-dioxo-8H-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydrochlorid ein und rührt das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde zwischen -10° bis 0° weiter.

Zur Aufarbeitung verdünnt man mit 200 ml Methylenchlorid und schüttelt mit 100 ml 2N-Soda-Lösung gut durch. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an der 50-fachen Menge Diesell-

21. 11. 1980

57 741 11

gel chromatographiert, wobei mit 2 % Methanol in Methylenchlorid reines 2-Methyl- α -ergokryptinin eluiert wird, das aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert. Smp.: 225-227 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +412^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform).

Mit 3 % Methanol in Methylenchlorid werden zuerst Mischfraktionen, dann das reine 2-Methyl- α -ergokryptin eluiert, das nach Zugabe von 1 Äquivalent Fumarsäure aus abs. Äthanol als Hydrogenfumarat kristallisiert. Smp.: 181-184 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +25,0^\circ$ (c = 0,2 in Äthanol).

Die folgenden Verbindungen der Formel I können analog dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt werden:

Beispiel 2 : 2-Methyl-ergotaminin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther. Smp.: 219-221 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +398^\circ$ (c = 1,0 in Chloroform).

Beispiel 3: 2-Methyl-ergotamin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Benzol. Smp. 169-171 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$ (c = 1,0 in Chloroform).

Beispiel 4: 1,2-Dimethyl-ergotamin

Kristallisation als Hydrogentartrat aus abs. Äthanol. Smp.: 178 - 179 °; $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ (c = 1,0 in Dimethylformamid).

Beispiel 5: 2-Methyl-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-ergotamin

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Kristallisation aus Methanol. Smp.: 172° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -60,2^{\circ}$ ($c = 1,3$ in Methylenchlorid).

Beispiel 6: 2-Methyl-9,10-dihydro-8-ergokryptin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther. Smp.: $187 - 190^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -3,8^{\circ}$ ($c = 0,4$ in Chloroform).

Beispiel 7: 2-Methyl-9,10-dihydro-ergotamin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Essigester. Smp.: $185 - 186^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -77,5^{\circ}$ ($c = 1,0$ in Pyridin).

Beispiel 8: 2-Methyl-9,10-dihydro-ergocristin

Kristallisation als Hydrogenfumarat aus Methylenchlorid/Essigester. Smp.: $191 - 192^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = -13,9^{\circ}$ ($c = 0,6$ in Methanol).

Beispiel 9: 2-Methyl-9,10-dihydro-ergonin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Benzol. Smp.: $174 - 176^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -57^{\circ}$ ($c = 1,0$ in Pyridin).

Beispiel 10: 2-Methyl-9,10-dihydro-ergocornin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Benzol. Smp.: $172 - 174^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -58^{\circ}$ ($c = 1,0$ in Pyridin).

Beispiel 11: 2-Methyl-9,10-dihydro-6-ergokryptin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther. Smp.: $179 - 182^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -2,4^{\circ}$ ($c = -0,55$ in Chloroform).

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Beispiel 12: 2-Methyl-2'-B-isopropyl-5'-G-n-butyl-ergopeptin

Kristallisation als Hydrogenfumarat aus Essigester/Aceton.

Smp.: 157 - 160 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ$ (c = 0,55 in Dimethylformamid).Beispiel 13: 2-Methyl-ergocristin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Isopropyläther. Smp.:

165 - 168 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +40,9^\circ$ (c = 0,45 in Dimethylformamid).Beispiel 14: 2-Methyl-8-ergokryptin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Isopropyläther.

Smp.: 177 - 180 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +30,0^\circ$ (c = 0,53 in Dimethylformamid).Beispiel 15: 2-Methyl-ergocornin

Kristallisation als Hydrogenfumarat aus Essigester/

Aethanol. Smp.: 186 - 189 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +40,7^\circ$ (c = 0,59 in Dimethylformamid).Beispiel 16: 2-Methyl-6-demethyl-2'-B-isopropyl-5'-G-isobutyl-ergopeptin

Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther. Smp.:

172 - 175 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +60,0^\circ$ (c = 0,21 in Dimethylformamid).Beispiel 17: 2-Methyl-6-demethyl-6-äthyl-2'-B-isopropyl-5'-G-isobutyl-ergopeptin

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Kristallisation als Hydrogensulfat aus Essigester/
Äther. Smp.: 142 - 147 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +43,2^\circ$
(c = 0,45 in Dimethylformamid).

Beispiel 18: 2-Methyl- $\mathcal{L}$ -ergokryptin
(Verfahren b und c)

a) 2-(1,3-Dithian-2-yl)- $\mathcal{L}$ -ergokryptin

Zu einer auf -15 ° gekühlten, gut gerührten Lösung
von ca. 1,2 Äquivalenten 2-Chlor-1,3-dithian in
abs. Chloroform wird rasch eine Lösung von 11,5 g
(20 mmol) $\mathcal{L}$ -Ergokryptin in Chloroform zugetropft.

Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf ca. 5 bis 10 °
unter sofortiger Ausfällung eines schwarzen,
schmierigen Niederschlages. Man rührt noch
10 Minuten bei gleicher Temperatur nach und arbeitet
auf.

Zur Aufarbeitung wird mit 2 N Sodalösung alkalisch
gestellt und anschließend mit Methylenchlorid/
Methanol (9 : 1) extrahiert. Die organischen Phasen
werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-
Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet,
filtriert und eingedampft. Man erhält 16,7 g eines
orange-braunen Schaumes, der direkt für die an-
schließende Entschwefelung eingesetzt werden kann
oder nach Reinigung an der 50-fachen Menge Kieselgel
mit 2 % Methanol in Methylenchlorid als Eluens und
anschließender Zugabe der äquivalenten Menge
Maleinsäure aus Essigester/Äther als Hydrogen-
maleinat kristallisiert.

Smp.: 163 - 165 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$ (c = 0,55
in Dimethylformamid).

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

b) 2-Methyl- δ -ergokryptin

Eine wäßrige Suspension von 105 ml Raney-Nickel W-6 wird unter Stickstoff-Atmosphäre wiederholt in 100 ml Aceton/Dimethylformamid (8 : 2) aufgeschlämmt, bis die überstehende Lösung beim Verdünnen mit Methylenchlorid praktisch keine Trübung mehr gibt (ca. 3 bis 4 mal).

7,5 g des unter a) erhaltenen Rohproduktes in 150 ml Aceton, das 20 % Dimethylformamid enthält, werden rasch zu einer Aufschlammung von 105 ml des so vorbehandelten Raney-Nickels in 100 ml desselben Lösungsmittelgemisches gegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur (max. 30 °) filtriert man vom Katalysator ab, wäscht in mehreren Portionen mit ca. 300 ml des oben verwendeten Lösungsgemisches nach und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält einen bräunlichen Schaum, der in Äthanol aufgenommen wird und nach Zugabe von 1 Äquivalent Fumarsäure als Hydrogenfumarat kristallisiert. Smp.: 181 - 184 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +25,1^\circ$ (c = 0,2 in Äthanol).

Analog dem in Beispiel 18 beschriebenen Verfahren können auch das 2-Methyl- δ -ergokryptinin und die Verbindungen der Beispiele 2 bis 17 hergestellt werden.

Beispiel 19: 2-Methyl-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-ergotamin
(Verfahren b)

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Zu einer Lösung von 3,58 g (5 m Mol 2-[2-(1,3)-Dithiolano]-6-nor-6-isopropyl-9-10-dihydro-ergotamin und 11,9 g Nickel-(II)-chlorid.hexahydrat.in 120 ml Äthylenglykol werden 3,8 g Natriumborhydrid in 50 ml Wasser langsam zugetropft und anschließend während 2 Stunden auf 90 ° erwärmt. Die schwarze Suspension wird abgutscht und das Filtrat mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man einen weißlichen Schaum, der an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert wird. Die Titelverbindung wird mit 3 % Methanol in Methylenchlorid eluiert; sie kristallisiert aus Methanol. Smp.: 172 ° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ (c = 1,3 in Methylenchlorid).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

60 ml abs. Dimethylformamid werden unter Rühren auf -20 ° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2,7 g Oxalylchlorid in 8,5 ml Acetonitril versetzt. Anschließend trägt man 7,1 g (17,7 m Mol) trockene 2-[2-(1,3)-Dithiolano]-6-nor-6-isopropyl-9, 10-dihydro-lysergsäure ein, wobei unter vorübergehender Lösung ein dunkelbrauner Niederschlag ausfällt. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 ° verdünnt man unter starkem Kühlen mit 18 ml abs. Pyridin und trägt 3,24 g (8,8 m Mol) (2R, 5S, 10aS, 10bS)-2-Amino-5-benzyl-10b-hydroxy-2-methyl-octahydro-3-6-dioxo-8H-oxazolo[3,2-a]-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydrochlorid ein, rührt kräftig während 2 Stunden und läßt die Temperatur langsam von -10 ° bis 0 ° steigen. Zur

222386 -23-

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

Aufarbeitung wird unter starker Kühlung mit 36 ml Citrat-Puffer pH 4 verdünnt und mit 2N Soda-Lösung alkalisch gestellt. Nach Extraktion mit Methylenchlorid, Trocknen und Eindampfen des Extraktes wird das Rohprodukt an der 20-fachen Menge Kieselgel chromatographiert, wobei 2-[2-(1,3)-Dithiolano]-6-nor-6-isopropyl-9,10-dihydro-ergotamin als gelber Schaum anfällt, der ohne weitere Reinigung für die anschließende Entschwefelung eingesetzt wird.

Analog dem in Beispiel 19 beschriebenen Verfahren können auch die Verbindungen der Beispiele 1 bis 4 und 6 bis 17 hergestellt werden.

21. 11. 1980

57 741 11

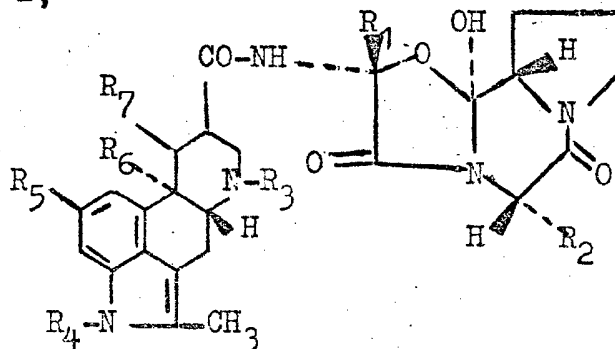
AP C 07 D/222 386

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von in Stellung 2 durch eine Methylgruppe substituierten 8R- oder 8S- Peptidergotalkaloiden und ihrer Säureadditionssalze, gekennzeichnet dadurch, daß man
- a) ein entsprechendes reaktives 2-Methyl-lyserg-säurederivat mit einem Säureadditionssalz eines entsprechenden Aminocyclols kondensiert, oder
 - b) ein entsprechendes in Stellung 2 durch eine in die Methylgruppe reduzierbare Dithiomethyn- oder Thiomethylengruppe substituiertes Peptidergotalkaloid reduziert, oder
 - c) eine Methylgruppe in Stellung 2 eines entsprechenden in Stellung 2 unsubstituierten Peptidergotalkaloids einführt,

und die erhaltenen Verbindungen gewünschtenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren ^{nach Punkt 1} zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



I

21. 11. 1980

57 741 11

AP C 07 D/222 386

worin

R_1 für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R_2 für Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl steht,

R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R_5 Wasserstoff bedeutet und, falls R_7 für Wasserstoff steht, auch Brom bedeuten kann und

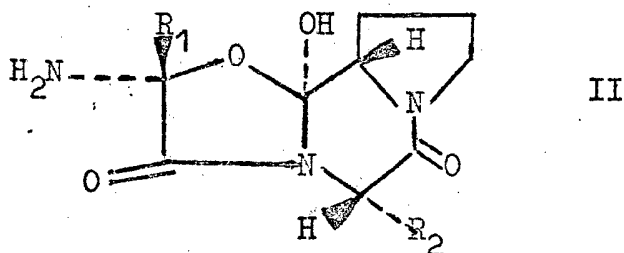
R_6 und R_7 zusammen eine einfache Bindung bilden oder

R_6 und R_7 je für Wasserstoff stehen oder

R_6 Methoxy und R_7 Wasserstoff darstellen,

und ihrer Säureadditionssalze, gekennzeichnet dadurch, daß man

a) ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel II,

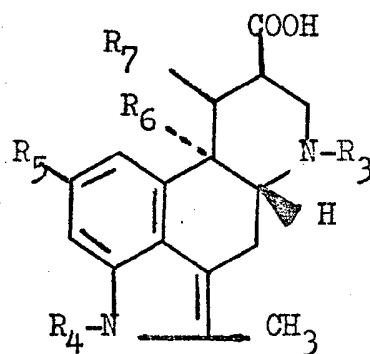


worin R_1 und R_2 wie oben definiert sind, mit einem reaktiven Säurederivat einer Verbindung der Formel III,

21. 11. 1980

57 741 11

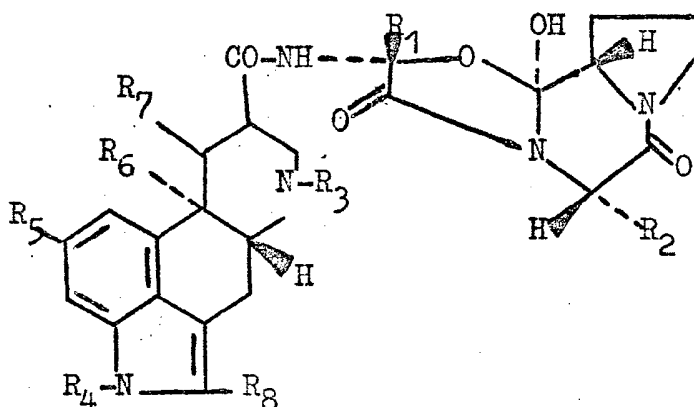
AP C 07 D/222 386



III

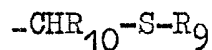
worin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 wie oben definiert sind, kondensiert oder

b) eine Verbindung der Formel IV,



IV

worin R_1 bis R_7 wie oben definiert sind und R_8 einen in die Methylgruppe reduzierbaren Rest der Formel V bedeutet,



V

worin

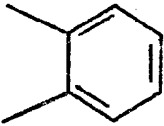
R_9 für niederes Alkyl oder eine Benzylgruppe steht und

R_{10} Wasserstoff oder eine Gruppe $-\text{S}-\text{R}_{11}$ bedeutet,

21. 11. 1980

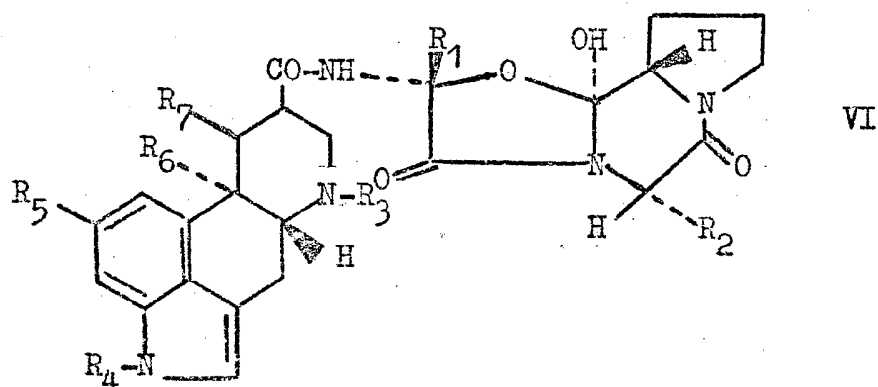
57 741 11

AP C 07 D/222 386

worin R_{11} niederes Alkyl, eine Benzylgruppe
oder, zusammen mit R_9 , eine Gruppe der
Formel $-(CH_2)_n-$, wobei n für 2 oder 3 steht,
 $-CH_2-S-CH_2-$ oder  bedeutet,

reduziert oder

c) in Stellung 2 einer Verbindung der Formel VI,



worin R_1 bis R_7 wie oben definiert sind,
eine Methylgruppe einführt,

und die erhaltenen Verbindungen gewünschtenfalls in
ihre Säureadditionssalze überführt.

3. Verfahren gemäß Punkt 2 c), gekennzeichnet dadurch,
daß man die Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen
der Formel IX,



IX

worin R_8 wie im Punkt 2 definiert ist und L eine
leicht abspaltbare Gruppe bedeutet, umgesetzt und die
erhaltenen Verbindungen anschließend reduziert.