

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198714 B

(51) Int Cl⁴

C-07 D 417/06

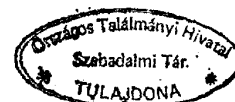
C 07 D 457/12

(22) Bejelentés napja: 1984.11.02. (21) (4078/84)

(30) Bejelentés elsőbbsége: (P 33 40 025.3) 1983.11.03. DE

(40) Közzététel napja: 1985.07.29.

(45) Megjelent: 1990.02.12.



(72) Feltalálók:

Börner Helmut, dr. Haffer Gregor,
dr. Sauer Gerhard, Nyugat-Berlin, WB

(73) Szabadalmaz:

Schering AG., Nyugat-Berlin, WB,
Bergkamen, DE

(54) Eljárás 2-bróm-8-ergolinil-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 2-bróm-ergolinil-származékok és savaddíciós sóik előállítására — ebben a képletben

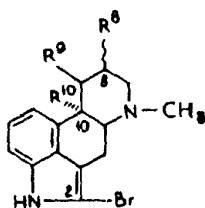
R^8 jelentése $-NH_2$, $-NH-CO-N(C_2H_5)_2$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-CH(CH_3)CH_2-OH$ képletű csoport, vagy egy (II) általános képletű csoport, ahol

R^1 1–4 szénatomos alkilcsoport,

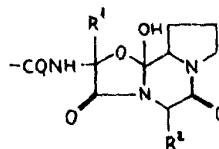
R^2 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,

R^9 és R^{10} külön-külön hidrogénatomot vagy együtt egy további vegyértékkötést jelent és az

R^8 helyettesítő α - vagy β -helyzetben egyaránt állhat — megfelelő, a 2-helyzetben nem bromozott 8-ergolinil-származékok és savaddíciós sóik bromozása útján a bromozást hidrogén-bromid jelenlétében és valamilyen halogénezett szénhidrogénben, mint oldószerben, kívánt esetben valamilyen inert gázatmoszférában.



(I)



(II)

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 ábra

HU 198714 B

A találmány tárgya 2-bróm-8-ergolinil-származékok előállítására irányuló új eljárásra vonatkozik.

Közelebbről megjelölve a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 2-bróm-8-ergolinil-származékok és savaddíciós sóik előállítására – ebben a képletben

R^8 jelentése $-NH_2$, $-NH-CO-N(C_2H_5)_2$, $-CONH_2$, $-CO-NH-CH < CH_3$, CH_2-OH képletű, vagy egy (II) általános képletű csoport és az utóbbiban

R^1 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^2 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,

R^9 és R^{10} egy-egy hidrogénatomot vagy együtt egy további vegyértékkötést jelent és az R^8 helyettesítő egyaránt állhat α - vagy β -helyzetben – a megfelelő, a 2-helyzetben nem bromozott 8-ergolinil-származékok és savaddíciós sóik bromozása útján. Az eljárás szerint a bromozást hidrogén-bromid jelenlétében és valamilyen halogénezett szénhidrogénben, mint oldószerben, elemi brómmal végezzük.

A 2-bróm-8-ergolinil-vegyületek az anyarozs-alkaloidák sorába tartozó fontos gyógyszerek. Ilyen például a hiperprolaktinémia kezelésére szolgáló, ismert bromokriptin vagy a 2-bróm-lizurid (0056.358. számú európai szabadalmi bejelentés). A szóban forgó vegyületeket azonban köztiterméként is lehet hasznosítani farmakológiai hatások anyarozs-alkaloidák előállításához.

Anyarozs-alkaloidák bromozására szolgáló eljárások már meglehetősen régóta ismertek, lásd például F. Troxler és A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 2160. (1957). Ezen klasszikus eljárás szerint lizergsav-származékokat dioxánban 1,2–1,5 mólekvalens N-bróm-szukcinimiddal kezelnek felemelt hőmérsékleten és így közepes kitermeléssel a megfelelő 2-bróm-származékokhoz jutnak. Az elmúlt évek során még számos bromozószert, így például dioxán-dibromidot, N-bróm-kaprolaktámtot vagy N-bróm-ftálimidet is kipróbáltak (lásd pl. a DE-OS 1.926.045. számú német szövetségi köztársasági nyilvánossághozozatoli iratot).

A kívánt cél elérésére alkalmas szelektív bromozószerek közé tartoznak még a pirrolidon-(2)-hidrotribromid brómadaddíciós komplexei (DE-OS 2.752.523), valamint a 3-bróm-6-klór-2-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-hidrotribromid (DE-OS 2.938.313).

Valamennyi eddig ismert bromozási eljárásnak az a hátránya, hogy egyrészt 2,13-dibrom-ergolinil-származékok is keletkeznek melléktermékként, másrészt bromozatlan kiindulási anyag is marad. Ezen túlmenően számos poláros, szennyeződést okozó vegyület is képződik, következtéppen egységes származék csak nehezen nyerhető, illetve többletű, nagy ráfordítást igénylő elválasztási műveleteket tesz szükségesé, ami a kitermelést erősen lerontja.

A jelen találmány célkitűzése az volt, hogy a 8-ergolinil-vegyületek szelektív bromozására olyan eljárást biztosítsunk a köz számára, amely-

nél az említett hátrányok nem jelentkeznek, a kitermelés igen jó, és a bromozással kapott termék feldolgozása technikai szempontból egyszerű.

A találmány célkitűzésének megoldása abból áll, hogy a bromozási reakciót hidrogén-bromid jelenlétében elemi brómmal végezzük és oldószerként valamilyen halogénezett szénhidrogént használunk.

A találmány szerinti megoldásnál alkalmazott hidrogén-bromid biztosítja a 2-helyzetű regio-szelektív bromozást. A találmányunk szerinti eljárásnál nem képződnek túlbromozott melléktermékek és bromozatlan kiindulási anyag sem marad vissza, miáltal a nagy ráfordítást igénylő elválasztási műveletek elmaradnak.

Alkalmas halogénezett szénhidrogén gyanánt például a metilén-dikloridot, a tetraklór-metánt, a kloroformot, az 1,2-diklór-etánt és az 1,2-triklór-trifluor-etánt említjük meg, különösen előnyös a metilén-diklorid.

A találmány szerinti reakciót célszerűen valamilyen védőgáz alatt, így nitrogénatmoszférában vagy nemesgáz-atmoszférában és szobahőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten, előnyösen 0 °C és 15 °C között, vagyis külső jeges-vizes hűtéssel elérhető hőmérsékleten valósítjuk meg.

A kiindulási anyagot lehet szabad formában, azaz vegyület alakjában alkalmazni, de só alakjában lévő kiindulási vegyületet is használhatunk.

Ilyen soként például a hidrogén-maleátokat, a hidrogén-foszfátokat, a metánszulfonátokat, a hidrokloridokat, a hidrobromidokat, a hidrogén-szulfátokat és a tartarátokat nevezzük meg.

Mind az elemi brómot, mind a hidrogén-bromidot kb. ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, mimellett inkább csekély felesleget használunk. Így a 8-ergolinil-származékokra számítva 1,0–1,1 mólekvalens brómot, illetve hidrogén-bromidot alkalmazunk.

A hidrogén-bromidot emellett célszerűen jég-cetttel hígítjuk; jól bevált a hidrogén-bromid 33%-os ecetsavas oldata.

A reakció termékét ezután egyszerű technikai műveletekkel, így a reakcióelegyből végzett extrahálással és kristályosítással tudjuk elkülöníteni.

A találmány szerinti eljárás ilyen módon történő lefolyása meglepő, minthogy Troxler és Hofmann idézett közleménye szerint már alkalmaztak molekuláris brómot, amikor is igen gyorsan különféle túlbromozott vegyületek keveréke keletkezett, ezen túlmenően a reakcióelegy még jelentős mennyiségben bomlásterméket is tartalmazott és ezekből az egységes termékeket igen nehéz volt elválasztani.

Ezért nem volt előre látható, hogy a 8-ergolinil-vegyületek halogénezése molekuláris brómmal, azonos mennyiségű hidrogén-bromid jelenlétében és oldószerként egy halogénezett szénhidrogén alkalmazása esetén szelektív módon a 2-helyzetben következik be, mimellett olyan reakcióelegyet kapunk, amely viszonylag egyszerűen feldolgozható.

A bromozás regioszelektív a 2-helyzetben történik és a 8-helyzetben epimerizálódás nem

lép fel.

Mindezekből következik, hogy a kívánt 2-bróm-8-ergolinil-származékokat megfelelően magas kitermeléssel kapjuk meg.

Az alábbi példák a találmány szerinti eljárás még részletesebb megmagyarázására szolgálnak.

1. Példa

22,73 g (50 mmól) 3-(9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dimetil-karbamid-hidrogén-maleátot (lizurid-hidrogén-maleát) nitrogénatmoszféra alatt szuszpendálunk 500 ml metilén-dikloridban. Ezután külső jeges-vizes hűtés és keverés közben 1 perc leforgatása alatt hozzácsépegtetünk 9,48 ml (55 mmól) 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot, miközben a szilárd anyag feloldódik és a reakcióoldat zöld színű lesz. Ezt követően 2 óra alatt, keverés és továbbra is hűtés közben, egyenletes ütemben hozzáadagolunk 2,68 ml (52,2 mmól) brómot 500 ml metilén-dikloridban oldva. Ezután az elegyet 10 percig utánakeverjük, majd 1000 ml metilén-kloriddal hígítjuk, 750 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá és hagyjuk, hogy keverés közben 30 perc alatt szobahőmérsékletre felmelegedjen. A metilén-dikloridos fázist elválasztjuk és a vizes fázist három ízben, alkalmanként 500 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos oldatokat 500 ml vízzel egyszer mossuk és ezt a mosóvizet 250 ml metilén-dikloriddal utánaextraháljuk. A metilén-dikloridos oldatokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk, majd -15 °C-on 4 óra hosszat kristályosodni hagyjuk. A csapadékot leszívjuk, 20 ml metilén-dikloriddal mossuk és vákuumban szárítjuk. Így 22,90 g nyers terméket kapunk. Ebből 22,80 g-ot feloldunk 2000 ml metilén-dikloridban és az oldatot 34 g szilikagéllal 30 percig keverjük. A szilárd anyagot üvegszűrőn összegyűjtjük, majd egymás után 1000 ml metilén-dikloriddal és 1000 ml metilén-diklorid-metanol (97:3) eleggyel mossuk és a mosófolyadékokat ezután külön-külön bepároljuk. Az elsőnek említett mosófolyadék bepárlásával kapott maradékot 179 ml etanolban felvesszük és ehhez keverés közben 119 ml vizet adunk. A kivált csapadékot leszívjuk, 15 ml hideg etanol-víz (60:40) eleggyel mossuk és szárítjuk. Ilyen módon 11,51 g 2-bróm-lizuridot kapunk.

Az anyalúgot vákuumban bepároljuk, majd a maradékot három alkalommal, esetenként 50 ml metilén-dikloriddal kirázzuk és szárazra pároljuk. Ezt a maradékot és a metilén-diklorid-metanol elegy bepárlásával kapott maradékot együtt 250 g szilikagélen 2400 ml metilén-diklorid-metanol (97:3) eleggyel eluáljuk, majd az oldat bepárlásával kapott anyagot 82,5 ml etanolban oldjuk és 55 ml víz hozzáadása után a fentiekben leírt módon feldolgozzuk. Így további 6,16 g 2-bróm-lizuridot kapunk. Az összes kitermelés ilyen módon 17,67 g, ami az elméletinek 85,0%-a. A termék 133–140 °C-on (bomlás közben) olvad; $[\alpha]_D^{25} = +305,2^\circ$ ($c = 0,5$, piridin-

ben).

Hasonló módon állítjuk elő a 2-bróm-3-(9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dimetil-karbamidot szabad 3-(9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dimetil-karbamidból kiindulva az elméletire számított 84,3%-os kitermeléssel $[\alpha]_D^{25} = +305,0^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben), illetve ugyanazt a terméket 3-(9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dimetil-karbamid-hidrobromidból [olvadáspontja: 221 °C (bomlás közben); $[\alpha]_D^{25} = +277,2^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben)] kiindulva az elméletire számított 81,5%-os kitermeléssel $[\alpha]_D^{25} = -304,7^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben)/.

2. Példa

417,4 mg (1 mmól) 2-bróm-lizuridot feloldunk 8,5 ml etanolban. Az oldathoz inert gázatmoszféra alatt végzett keverés közben hozzácsépegtetünk 0,189 ml 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot (1,1 mmól); a hozzácsépegtetést szobahőmérsékleten és 1 perc leforgatása alatt végzzük. A reakcióelegyet még 10 percig utánakeverjük, majd jeges-vizes hűtés közben kristályosodni hagyjuk. A kiszűrt csapadékot kevés jégheg etanollal utánamoszuk. Ilyen módon 433,5 mg 2-bróm-lizurid-hidrobromidot kapunk, ami az elméletire számítva 87,0%-os kitermelésnek felel meg. A termék 225–230 °C-on (bomlás közben) olvad; $[\alpha]_D^{25} = +311,8^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben).

3. Példa

Az 1. Példában leírtakkal analóg módon járunk el és így 3-(9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietyl-karbamidból kiindulva 3-(2-bróm-9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dimetil-karbamidot állítunk elő 74,8%-os kitermeléssel, $[\alpha]_D^{25} = -104,1^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben) és $[\alpha]_D^{25} = +45,3^\circ$ ($c = 0,5$, metanolban); a hidrobromidot 84,0%-os kitermeléssel kapjuk meg, $[\alpha]_D^{25} = 39,2^\circ$ ($c = 0,5$, metanolban), $[\alpha]_D^{25} = +55,0^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben);

1,1-dietyl-3-(6-metil-8 α -ergolinil)-karbamidból kiindulva 3-(2-bróm-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietyl-karbamidot állítunk elő 81,4%-os kitermeléssel, $[\alpha]_D^{25} = 33,3^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben); a hidrobromidot 83%-os kitermeléssel kapjuk meg, $[\alpha]_D^{25} = +60,6^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben);

1,1-dietyl-3-(6-metil-8 α -ergolinil)-karbamidból kiindulva 3-(2-bróm-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietyl-karbamidot állítunk elő 81,4%-os kitermeléssel, $[\alpha]_D^{25} = -70,0^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben); a hidrobromidot 82,8%-os kitermeléssel kapjuk meg, $[\alpha]_D^{25} = -42,0^\circ$ ($c = 0,5$, piridinben);

9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolinil-aminből kiindulva 2-bróm-9,10-didehidro-6-metil-ergolin-8 α -amint állítunk elő 46,3%-os kitermeléssel, olvadáspont: 245 °C (bomlás közben), UV (metanolban): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 227$ (21.900), 241 (22.900), 303 nm (9460 l/mól·cm);

6-metil-ergolin-8 α -aminből kiindulva 2-bróm-6-metil-ergolin-8 α -amint állítunk elő 68,7%-os

kitermeléssel, olvadáspont: 242 °C (bomlás közben), $[\alpha]_D^{25} = -63,5^\circ$ (c = 0,5, piridinben);

9,10-didehidro-6-metil-ergolin-8 α -karbonsavamidból kiindulva 2-bróm-9,10-didehidro-6-metil-ergolin-8 α -karbonsavamidot állítunk elő 55,0%-os kitermeléssel, olvadáspont: 213 °C (bomlás közben), $[\alpha]_D^{25} = +44,7^\circ$ (c = 0,5, piridinben);

6-metil-ergolin-8 α -karbonsavamidból kiindulva 2-bróm-6-metil-ergolin-8 α -karbonsavamidot állítunk elő 78,0%-os kitermeléssel, olvadáspont: 248–252 °C (bomlás közben), $[\alpha]_D^{25} = -1,0^\circ$ (c = 0,5, piridinben);

9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolin-karbonsav-(1S)-(1-hidroxi-metil-etil)-amid-hidrogén-maleinátból (ergometrin-hidrogén-maleinát) kiindulva 2-bróm-ergometrint állítunk elő 74,5%-os kitermeléssel, olvadáspont: 142 °C (bomlás közben), $[\alpha]_D^{25} = -13,8^\circ$ (c = 0,5, pirimidinben);

6-metil-8 α -ergolin-karbonsav-(1S)-(1-hidroxi-metil-etil)-amidból (dihidroergometrin) kiindulva 2-bróm-dihidroergometrint állítunk elő 81,4%-os kitermeléssel, olvadáspont: 220–225 °C (bomlás közben), $[\alpha]_D^{25} = -131,8^\circ$ (c = 0,5, piridinben);

(5 α)-12'-hidroxi-2'-metil-5'-benzil-ergotamin-3',6',18-trion-tartarátból (ergotamin-tartarát) kiindulva 8-bróm-ergotamint állítunk elő 68,0%-os kitermeléssel, olvadáspont: 195 °C (bomlás közben), $[\alpha]_D^{25} = -160,7^\circ$ (c = 0,5, kloroformban), $[\alpha]_D^{25} = -19,4^\circ$ (c = 0,5, piridinben);

9,10-dihidroergotaminból kiindulva 2-bróm-9,10-dihidroergotamint állítunk elő 76,2%-os

kitermeléssel, olvadáspont: 19–201 °C (bomlás közben), $[\alpha]_D^{25} = -87,8^\circ$ (c = 0,5, piridinben), végül

(5 α)-12'-hidroxi-2'-(1-metil-etil)-5'-(2-metil-propil)-ergotamin-3',6',18-trionból (α -ergokriptin) kiindulva 2-bróm- α -ergokriptint állítunk elő 73,5%-os kitermeléssel, olvadáspont: 213 °C (bomlás közben), $[\alpha]_D^{25} = -95,5^\circ$ (c = 0,5, piridinben), $[\alpha]_D^{25} = -189,3^\circ$ (c = 0,5, kloroformban).

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás az (I) általános képletű 2-bróm-ergolinil-származékok és savaddíciós sóik előállítására – ebben a képletben

R⁸ jelentése -NH₂, -NH-CO-N(C₂H₅)₂, -CO-NH₂, -CO-NH-CH(CH₃)CH₂-OH képletű csoport, vagy egy (III) általános képletű csoport, ahol

R¹ 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R² 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,

R⁹ és R¹⁰ külön-külön hidrogénatomot vagy együtt egy további vegyértékkötést jelent és az

R⁸ helyettesítő α - vagy β -helyzetben egyaránt állhat – a megfelelő, a 2-helyzetben nem bromozott 8-argolinil-származékok és savaddíciós sóik bromozása útján, azzal jellemezve, hogy a bromozást hidrogén-bromid jelenlétében és valamilyen halogénezett szénhidrogénben, mint oldószerben, elemi brómmal végezzük, 0–15 °C hőmérsékleten, kívánt esetben valamilyen inert gázatmoszférában.

