



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

0154 897

Int.Cl.³

3(51) C 07 D 457/02

C 07 D 401/14

FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

WP C 07 D/ 0225 629

(22) 02.12.80

(44) 28.04.82

AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, 1199 BERLIN; DD;
SEIFERT, KARLHEINZ, DR. DIPL.-CHEM.; HAERTLING, SIGRID, DIPL.-CHEM.;
JOHNE, SIEGFRIED, PROF., DR. SC. DIPL.-CHEM.; DD;
siehe (72)
ADW DER DDR, INSTITUT FUER BIOCHEMIE DER PFLANZEN, BFS, 4020 HALLE (SAALE),
WEINBERG 3

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 8-SUBSTITUIERTEN ERGOLINEN

Die Erfindung ist fuer die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Bedeutung. Ziel ist es, durch
synthetische Abwandlung des Ergolins eine Verbesserung bekannter Therapiemoeglichkeiten bzw. eine Ausdehnung auf
Indikationen zu erreichen. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Ergolinderivate der allgemeinen Formel
I synthetisieren. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Isosäureanhydriden der
allgemeinen Formel II zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa umgesetzt, deren Cyclisierung mit
N-methyl-2-pyrrolidon, Ethoxymethylenmalonsäuredinitril oder Ethoxymethylcyanessigsäureethylester die
erwünschten Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb liefert. Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen
Formel IIIa erfolgt unter Erwärmen in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel. Auch die Cyclisierung wird
unter Erwärmen ausgeführt. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen
Formel III besitzen Antiparkinson-Wirkung. - Formel III -

Verfahren zur Herstellung von 8-substituierten Ergolinen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 8-substituierten Ergolinen der allgemeinen Formel III.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Neben den über 50 bisher bekannten natürlich vorkommenden Mutterkornalkaloiden, von denen einigeneine große Bedeutung in der Medizin zukommt (so z. B. Ergotamin, Ergocornin, Ergokryptin, Ergocristin, Ergosin), existieren zahlreiche partialsynthetische Ergolinderivate, von denen verschiedene als pharmazeutische Wirkstoffe Anwendung finden. So wirkt beispielsweise D-6-Methyl-8-cyanomethyl-ergolin als Nidationshemmer, N-(D-6-Methyl-isoergolenyl)-N',N'-diethylharnstoff ist ein Serotonin-Antagonist, und 2-Bromergokryptin wird als Prolactin-Inhibitor eingesetzt.

Auch 3,4-Dihydro-4-oxochinazoline zeigen unterschiedlichste pharmakologische Wirkungen. So sind Verbindungen mit anti-phlogistischen, analgetischen und antipyretischen Effekten oder antibakterieller, antiviraler und antikonvulsiver Wirkung synthetisiert und in die Therapie eingeführt worden, wie z. B. 2-Methyl-3-(o-tolyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin (Methaqualon, Dormutil^R) aufgrund seiner hypnotischen Wirkung.

Trotz der Vielzahl therapeutischer Einsatzmöglichkeiten für Mutterkornalkaloide wird die weitere partialsynthetische Derivatisierung des Ergolins angestrebt, um eine Verbesse-

rung bereits bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. eine Ausdehnung auf neue Indikationen zu erreichen. Deshalb ist die Erfindung für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Bedeutung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Isatosäureanhydrid reagiert mit Nucleophilen, z. B. mit aliphatischen oder aromatischen Aminen, zu 2-Aminobenzamiden (siehe u.a. R.P. STAIGER und E.C. WAGNER, J. org. Chem. 18, 1427 (1953)), die sich mit Orthoameisensäuretriethylester, Ethoxymethylenmalonsäuredinitril oder Ethoxymethylencyanessigsäureethylester zu 3,4-Dihydro-4-oxochinazolin cyclisieren lassen (siehe z. B. K. NAGAHARA, K. TAKAGI und T. UEDA, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 24, 1310 (1976)). Bei der Umsetzung von aliphatischen Diaminen mit Isatosäureanhydrid entstehen N,N'-Bis-(2-aminobenzoyl)-polymethylen-diamine, die mit Orthoameisensäuretriethylester 3,3'-Polymethylenbis-(3,4-dihydro-4-oxochinazoline) liefern (S. JOHNE, M. SÜSSE und B. JUNG, Pharmazie 33, 821 (1978)).

Ergolinderivate der allgemeinen Formel III sind bisher jedoch noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, durch partialsynthetische Abwandlung von Ergolinderivaten eine Verbesserung bekannter Therapiemöglichkeiten bzw. die Erschließung neuer Indikationen zu erreichen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 8-substituierte Ergoline der allgemeinen Formel III zu synthetisieren.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Isatosäureanhydriden der allgemeinen Formel II zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa umgesetzt, deren

Cyclisierung mit Orthoameisensäuretriethylester, Ethoxymethylenmalonsäuredinitril oder Ethoxymethylencyanessigsäureethylester Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb liefert. In den Formeln stehen R für gegebenenfalls substituiertes 2-Aminobenzoyl oder gegebenenfalls substituiertes 3,4-Dihydro-4-oxochinazolin-3-yl, R^1 für Alkyl (Kettenlänge $C_1 - C_4$), R^2 und R^3 unabhängig voneinander vorzugsweise für Wasserstoff, Halogen oder Nitro. Die Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa erfolgt unter Erwärmen, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel. Die Cyclisierung wird unter mehrstündigem Erwärmen, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, ausgeführt.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel III sind neu und besitzen Antiparkinson-Wirkung.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

160 mg (0,98 mMol) Isatosäureanhydrid und 250 mg (0,98 mMol) 9,10-Dihydrolysergamin werden in 30 ml wasserfreiem Ethanol 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen im Vakuum liefert Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel, dem steigende Mengen Methanol zugefügt werden, 182 mg (50 %) D-6-Methyl-8-(2-aminobenzoyl)-aminomethyl-ergolin-I.

IR (KBr, cm^{-1}): 1450, 1528, 1587, 1613, 1628;

MS (m/z): 374 (M^+), 255, 237, 225, 211, 197, 182, 167, 154, 144.

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 wird D-6-Methyl-8-(2-amino-5-chlorbenzoyl)-aminomethyl-ergolin-I erhalten:

IR (KBr, cm^{-1}): 1445, 1530, 1583, 1615, 1630;

MS (m/z): 408 (M^+), 327, 297, 281, 269, 255, 237, 225, 197, 182, 167, 154, 144.

Beispiel 3:

Die Cyclisierung von D-6-Methyl-8-(2-aminobenzoyl)-aminomethyl-ergolin-I erfolgt mit Orthoameisensäuretriethylester durch fünfstündiges Erhitzen am Rückfluß. Einengen im Vakuum und Säulenchromatographie an Sephadex LH-20 unter Verwendung von Chloroform/n-Hexan 1:1 als Elutionsmittel ergibt 70 mg (37 %) D-6-Methyl-8-(3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl)-methyl-ergolin-I.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1610, 1630, 1675;

MS (m/z): 384 (M^+), 237, 223, 209, 195, 186, 182, 167, 154, 146, 120.

Beispiele 4 bis 6:

Auf analoge Weise werden beispielsweise folgende Ergolinchinazoline erhalten:

D-6-Methyl-8-(6-chlor-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl)-methyl-ergolin-I

IR (KBr, cm^{-1}): 1605, 1680;

MS (m/z): 418 (M^+), 237, 223, 207, 195, 182, 167, 154, 144.

D-6-Methyl-8-(6,8-dichlor-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl)-methyl-ergolin-I

IR (Nujol, cm^{-1}): 1605, 1675;

MS (m/z): 452 (M^+), 265, 254, 237, 223, 207, 195, 182, 167, 154, 144.

D-6-Methyl-8-(6-nitro-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl)-methyl-ergolin-I

IR (KBr, cm^{-1}): 1345, 1607, 1686;

MS (m/z): 429 (M^+), 399, 237, 223, 195, 167, 154, 144.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 8-substituierten Ergolinen der allgemeinen Formel III, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Isatosäureanhydriden der allgemeinen Formel II unter Erwärmen in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa umgesetzt und gegebenenfalls anschließend unter mehrstündigem Erwärmen mit Orthoameisensäuretriethylester, Ethoxymethylenmalonsäuredinitril oder Ethoxymethylencyanessigsäureethylester zu den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb cyclisiert werden, wobei in den Formeln R für gegebenenfalls substituiertes 2-Aminobenzoyl oder gegebenenfalls substituiertes 3,4-Dihydro-4-oxochinazolin-3-yl, R^1 für Alkyl ($C_1 - C_4$) und R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder Nitro stehen.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa unter Rückflußbedingungen hergestellt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb mit Orthoameisensäuretriethylester unter Erwärmen, insbesondere unter Rückflußbedingungen, durchgeführt wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

