



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 519/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

623 592

②① Gesuchsnummer: 11287/76

⑦③ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

②② Anmeldungsdatum: 06.09.1976

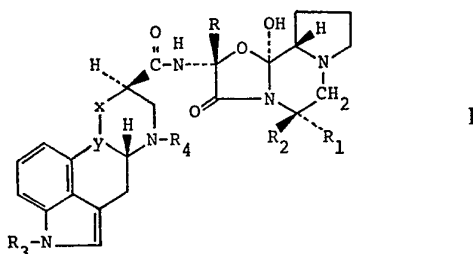
②④ Patent erteilt: 15.06.1981

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1981

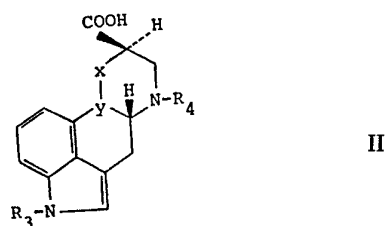
⑦② Erfinder:
Dr. Peter Stütz, Wien (AT)
Dr. Paul Stadler, Biel-Benken BL

⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Ergopeptidalkaloidderivaten.

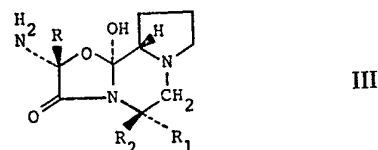
⑤⑦ Die neuen Ergopeptidalkaloidderivate entsprechen der Formel I,



worin die Symbole die im Patentanspruch angegebene Bedeutung haben. Diese Verbindungen, welche noch in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden können, werden erhalten, indem man ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat einer Säure der Formel II,



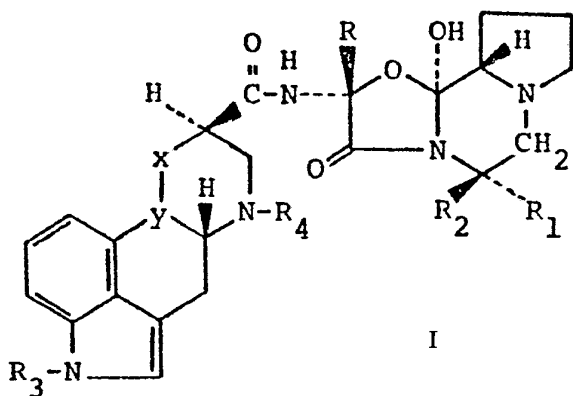
worin die Symbole die im Patentanspruch angegebene Bedeutung haben, mit einem Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel III,



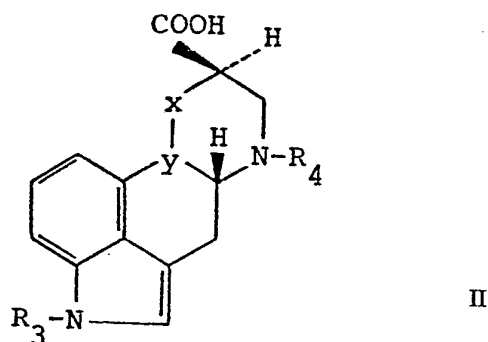
worin die Symbole die im Patentanspruch angegebene Bedeutung haben, kondensiert. Die neuen Ergopeptidalkaloidderivate zeichnen sich durch hypotensive, gefästonisierende und zentrale Effekte aus.

PATENTANSPRUCH

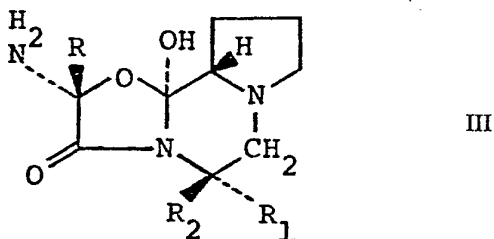
Verfahren zur Herstellung von neuen Ergopeptidalkaloid-derivaten der Formel I,



worin $\begin{matrix} x \\ y \end{matrix}$ für die Gruppierung $-\text{CH}=\text{C}$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}$ steht, R Methyl, Äthyl oder Isopropyl, R₁ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl oder Benzyl, R₂ und R₃ je Wasserstoff oder Methyl und R₄ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder sek. Butyl bedeuten, und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat einer Säure der Formel II,

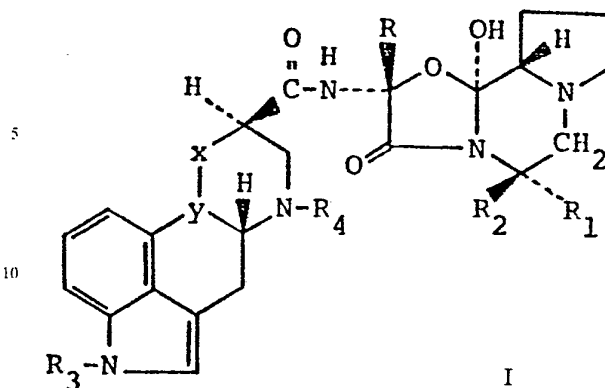


worin $\begin{matrix} x \\ y \end{matrix}$, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, mit einem Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel III,



worin R, R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen, kondensiert und die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der Basen oder von Säureadditionssalzen gewinnt.

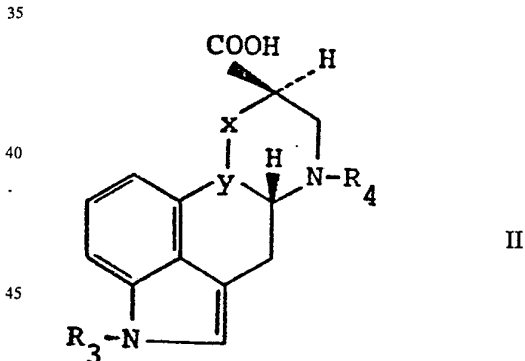
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Ergopeptidalkaloidderivaten der Formel I,



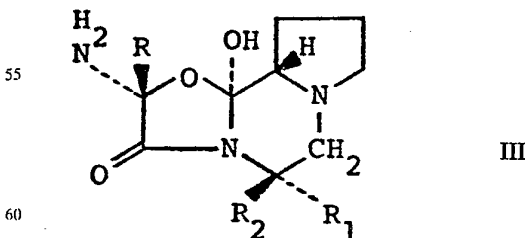
worin $\begin{matrix} x \\ y \end{matrix}$ für die Gruppierung $-\text{CH}=\text{C}$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}$ steht, R Methyl, Äthyl oder Isopropyl, R₁ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl oder Benzyl, R₂ und R₃ je Wasserstoff oder Methyl und R₄ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder sek. Butyl bedeuten, in freier Form oder in Form ihrer Additionssalze mit Säuren.

Aus der Literatur (z.B. A. Hofmann, die Mutterkornalkaloide, S. 18 usw., 1964) sind Ergopeptidalkaloide bekannt, welche in Stellung 6' eine $-\text{CO}-$ Gruppe aufweisen. Von diesen vorbekannten Verbindungen unterscheiden sich die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen durch die $-\text{CH}_2-$ Gruppe in Stellung 6' sowie durch ihre andersartige pharmakodynamische Wirkung.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den neuen Verbindungen der Formel I, indem man ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat einer Säure der Formel II,



worin $\begin{matrix} x \\ y \end{matrix}$, R₃ und R₄ obige Bedeutung besitzen, mit der Verbindung der Formel III,



worin R, R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen, welche in Salzform isoliert werden kann, kondensiert.

Die erfindungsgemässe Umsetzung gemäss Verfahren stellt eine Kondensationsreaktion für Amide dar.

Aus der Ergotchemie ist bekannt, welche reaktionsfähigen funktionellen Derivate der 9,10-Lyserg- bzw. 9,10-Dihydroly-

sergsäure bei solchen Umsetzungen verwendet und unter welchen Bedingungen diese Umsetzungen durchgeführt werden können.

Als reaktionsfähige funktionelle Derivate einer Säure der Formel II kann beispielsweise das Säurechloridhydrochlorid, das Säureazid oder ein gemischtes Anhydrid einer Säure der Formel II mit Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure eingesetzt werden.

Vorzugsweise verwendet man die reaktionsfähigen funktionellen Derivate, die erhältlich sind durch Umsetzung einer Säure der Formel II mit einem aus einem Chlorierungsmittel und einem N-di(nieder)alkylsubstituierten Säureamid einer aliphatischen Carbonsäure mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen gebildeten Amidchlorid. Als Chlorierungsmittel können beispielsweise Thionylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid eingesetzt werden. Für die Bildung des benötigten Amidchlorids geeignete Säureamide sind beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid.

Das Verfahren wird zweckmässig in einem organischen Lösungsmittelgemisch durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Chloroform, Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Acetonitril.

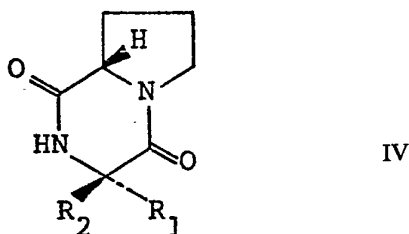
Man arbeitet vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels. Zweckmässig werden tertiäre organische Basen, beispielsweise Triäthylamin, vorzugsweise aber Pyridin und Homologe eingesetzt.

Die Umsetzung kann bei Temperaturen zwischen -30 bis $+20^\circ$ durchgeführt werden. Man kann unter Normaldruck arbeiten.

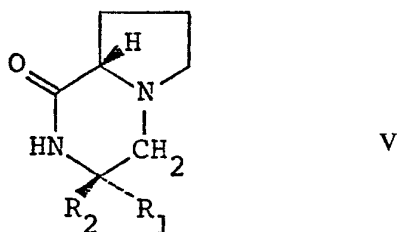
Die Verbindungen der Formel I können in freier Form als Base oder in Form von Additionssalzen mit Säuren vorliegen. Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt.

Die Verbindungen der Formel III sind neu.

In einer ersten Stufe werden hierbei Verbindungen der Formel IV,

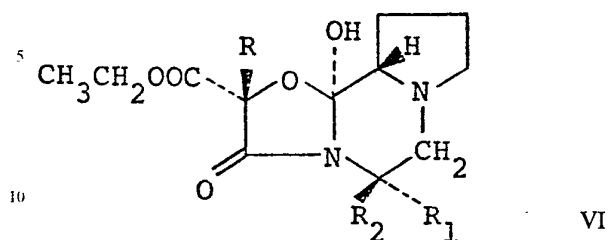


worin R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, zu Verbindungen der Formel V,



worin R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, reduziert. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise mit Lithiumaluminiumhydrid in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, vorzugsweise cyclische oder offenkettige Äther, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Diglyme oder Dibutyläther. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen zwischen etwa -20 und $+20^\circ$.

Die folgende Synthesestufe zur Herstellung der Verbindungen der Formel VI,



worin R , R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, kann analog zu bekannten Methoden unter Verwendung einer Verbindung der Formel V und S(+)-R-Benzoyloxy-malonsäureäthylesterchlorid, worin R obige Bedeutung hat, erfolgen.

Die weiteren Synthesestufen sind im Prinzip Teilstufen der Curtius Methode bzw. Modifikation davon und erfolgen unter Verwendung von Verbindungen der Formel VI. Die Ester der Formel VI werden analog zu bekannten Methoden in der ihnen entsprechenden freien Säure über das Carbonsäurechlorid in das Säureazid überführt, das analog zu bekannten Methoden zu einer Verbindung der Formel III umgesetzt wird.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I und ihre Salze zeigen in der pharmakologischen Prüfung interessante Eigenschaften, aufgrund derer sie als Heilmittel verwendet werden können. So weisen sie insbesondere hypotensive Wirkung auf, wie in Tierversuchen festgestellt werden konnte. Weiterhin zeigen sie serotoninantagonistische und gefässtonisierende Aktivität, zudem zentrale Effekte, die sowohl dämpfender als auch erregender Natur sein können, und beeinflussen periphere wie auch zentrale Kreislaufparameter. Sie können daher bei der Behandlung zahlreicher Kreislauferkrankungen, vaskulär bedingter Schmerzzustände und Geriatrie Verwendung finden.

Die neuen Verbindungen können als Arzneimittel allein oder in entsprechenden Arzneiformen für orale, enterale oder parenterale Verabreichung verwendet werden. Zwecks Herstellung geeigneter Arzneiformen werden diese mit pharmakologisch indifferenten Hilfsstoffen verarbeitet.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1

1-Methyl-6'-desoxo-9,10-dihydroergocristin

150 ml abs. Dimethylformamid (DMF) werden unter Rühren auf -15° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1,14 ml (17,14 m Mol) Oxalylchlorid in 15 ml abs. Acetonitril versetzt. Anschliessend trägt man 4,87 g (17,14 m Mol) trockene 1-Methyl-9,10-dihydro-lysergsäure ein, wobei unter vorübergehender Lösung ein grauer Niederschlag ausfällt. Nach 30 Minuten Rühren bei 0° verdünnt man unter starkem Kühlen mit 37,5 ml abs. Pyridin und trägt 5,14 g (2R,5S,10aS,10bS) 2-Amino-2-isopropyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydrooxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-2,5-Naphtalindisulfonsäure (ca. 8,5 m Mol) ein, rührt kräftig während 2 Stunden und lässt die Temperatur langsam von -10 bis 0° steigen. Zur Aufarbeitung wird unter starker Kühlung mit 40 ml Citrat-Puffer pH=4 verdünnt und mit 2 N-Sodalösung alkalisch gestellt. Nach Extraktion mit Chloroform, das einige % Äthanol enthält, Trocknen und Eindampfen des Extrakts, wird das Rohprodukt an 500 g Kieselgel chromatographiert, wobei die Titelverbindung mit 4% Methanol in Methylenchlorid eluiert wird und aus Aceton kristallisiert.

Smp. $183-185^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ ($c=1$, Pyridin).

Das als Ausgangsmaterial benötigte 2-Amino-2-isopropyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydrooxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin.2,5-Naphtalindisulfonsäure wird auf folgendem Wege erhalten:

a) (2*S*,7*aS*)-2-Benzyl-perhydro-8-oxo-pyrrolo[2,1-c]pyrazin

Man suspendiert unter Stickstoff 36,4 g (960 m Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 1,3 Liter abs. Tetrahydrofuran und tropft während 45 Minuten eine Lösung von 117,2 g (480 m Mol) L-Phe-L-Pro-Lactam in 1,4 Liter abs. Tetrahydrofuran zu. Nach 18 Stunden Rühren bei -10° wird bei dieser Temperatur der Reihe nach vorsichtig mit 350 ml Essigester und 350 ml Wasser verdünnt. Der Reaktionsbrei wird filtriert, wobei anschließend noch haftendes Reaktionsprodukt durch wiederholte Extraktion des Filterkuchens mit siedendem Methylenchlorid extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die reine Titelverbindung kristallisiert direkt aus Methylenchlorid/Äther in hellbeigen Kristallen vom

Smp. $135-140^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3,5^{\circ}$ ($c=1$ in Äthanol).

b) (2*R*,5*S*,10*aS*,10*bS*)-2-Carbäthoxy-2-isopropyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydro-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

47,8 g (207 m Mol) 2*S*,7*aS*)-2-Benzyl-perhydro-8-oxo-pyrrolo[2,1-c]pyrazin in 160 ml abs. Dioxan werden mit 74,4 g (249 m Mol) S(+)-Isopropyl-benzyl-oxymalonsäure-äthylesterchlorid und 34,9 g (270 m Mol) N-Äthyl-diisopropylamin vermischt und 1 Stunde bei $+70^{\circ}$ gerührt. Nach Verdünnen mit 1 Liter Äther wird zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels werden 138 g eines bräunlichen Öls erhalten, das in 1,5 Liter Äthanol gelöst und bei 60° nach Versetzen mit 60 g Palladium-Aktivkohle (10% Pd) hydriert wird, wobei nach 14 Stunden etwa 6,5 Liter Wasserstoff absorbieren. Nach Filtration und Eindampfen des Filtrates kristallisiert die Titelverbindung nach Aufnehmen in Isopropyläther in gelblichen Prismen vom

Smp. $99-100^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57,7^{\circ}$ ($c=0,65$ in CHCl_3).

c) (2*R*,5*S*,10*aS*,10*bS*)-2-Carboxy-2-isopropyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydro-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

39,3 g (97,8 m Mol) 2*R*,5*S*,10*aS*,10*bS*)-2-Carbäthoxy-2-isopropyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydro-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin werden in 245 ml Methanol und 245 ml 2 N-Natriumhydroxidlösung gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei 0° mit 2 N-Salzsäure auf pH=4,5 gestellt und wiederholt mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen des organischen Extraktes und Eindampfen des Lösungsmittels unterhalb $+30^{\circ}$ kristallisiert die Titelverbindung nach Verdünnen mit Äther. Smp. $126-128^{\circ}$ (Zers.). Sie enthält nach 5 Stunden Trocknen bei 30° im Hochvakuum $\sim 1/2$ Mol Kristallwasser.

d) (2*R*,5*S*,10*aS*,10*bS*)-2-Amino-2-isopropyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydro-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin.2,5-Naphtalindisulfonsäure

In ein auf -15° gekühltes, gerührtes Gemisch von 4,33 ml (56,3 m Mol) abs. Dimethylformamid und 30 ml abs. Acetonitril tropft man innert 10 Minuten eine Lösung von 3,84 ml (45 m Mol) Oxalylchlorid in 15 ml abs. Acetonitril zu und rührt noch weitere 10 Minuten. Nach Verdünnen mit 45 ml abs. Äther werden 11,25 g (30 m Mol) 2*R*,5*S*,10*aS*,10*bS*)-2-Carbäthoxy-2-isopropyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydro-oxazolo[3,2-b]pyrrolo[2,1-c]pyrazin. $1/2$ H_2O rasch eingetragen, wobei eine klare Lösung entsteht, die noch 10 Minuten bei -10° gerührt wird. Dann überschichtet man mit einer Lösung von 20 g Natriumazid in 100 ml Wasser, verdünnt mit 300 ml Methylenchlorid und schüttelt das 2-Phasengemisch 4 Minuten kräftig. Dann fügt man 150 ml eiskalte, gesättigte Natriumbicarbonatlösung hinzu, trennt die organische Phase ab und trocknet gut über Natriumsulfat. Nach Einengen des Lösungsmittels unterhalb 30° wird mit einer Lösung von 7,78 g (27 m Mol) 2,5-Naphtalindisulfonsäure in 200 ml Dimethoxyäthan und 20 ml Acetonitril versetzt und im Vakuum langsam eingeeengt. Nach Verdünnen mit abs. Äther wird das Säureazid als Salz in Form eines beigen Pulvers isoliert. 6,35 g (~ 9 m Mol) des getrockneten Pulvers werden mit 120 ml Dimethoxyäthan, das 0,166 ml (~ 11 m Mol) enthält, 1 Stunde auf 80° erhitzt, wobei unter ständigem Kratzen ein bräunliches, halbkristallines Pulver anfällt, das nach Kühlen, Filtrieren und Trocknen bei Raumtemperatur im Hochvakuum direkt zur Kondensation mit einer geeignet substituierten Lysergsäure verwendet werden kann.

Beispiel 2

6'-Desoxo-9,10-dihydro-ergotamin

Man verfährt in allen Stufen analog zu Beispiel 1, wobei (2*S*,7*aS*)-2-Benzyl-perhydro-8-oxo-pyrrolo[2,1-c]pyrazin mit 67,5 g (249 m Mol) S(+)-Methyl-benzyl-oxymalonsäure-äthylesterchlorid acyliert wird. Der analoge Cyclolester (2*R*,5*S*,10*aS*,10*bS*)-2-Carbäthoxy-2-methyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydro-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin kristallisiert aus abs. Äther.

Smp. $106-110^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53^{\circ}$ ($c=1$, Äthanol).

Die analoge Cyclolestercarbonsäure (2*R*,5*S*,10*aS*,10*bS*)-2-Carboxy-2-methyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydro-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin kristallisiert aus Essigester/Äther.

Smp. 122° (Zers.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70^{\circ}$ ($c=1$, Pyridin).

Der analoge Curtiusabbau führt über ein halbkristallines Aminocyclol (2*R*,5*S*,10*aS*,10*bS*)-2-Amino-2-methyl-3-oxo-5-benzyl-10b-hydroxy-perhydro-oxazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin.2,5-Naphtalindisulfonsäure, welches wiederum als 2,5-Naphtalindisulfonat isoliert und mit 9,10-Dihydrolysergsäure analog Beispiel 1 gekoppelt wird. Die so erhaltene Titelverbindung kristallisiert aus 90%igem Aceton.

Smp. $165-168^{\circ}$ (Zers.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87^{\circ}$ ($c=1$ in Pyridin).