

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

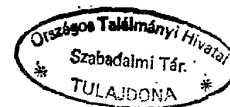
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193140 B

(22) A bejelentés napja: 85.12.12. (21) 4755/85
(33) DE:
(32) 84.12.13.
(31) P 34 45 784.4

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 457/02
C 07 D 457/12

(41) (42) A közzététel napja: 1986.09.29.
(45) Megjelent: 1988.09.16.



(72) Feltalálók:
dr. SAUER Gerhard, dr. BIERE Helmut,
dr. HAFFER Gregor, dr. HUTH Andreas, Nyu-
gat-Berlin, WB

(73) Szabadalmaz:
Schering AG., Nyugat-Berlin, WB és Bergka-
men, DE

(54) ELJÁRÁS ERGOLIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

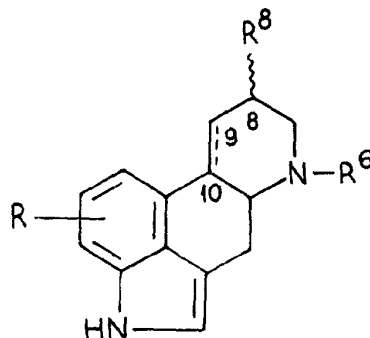
A találmány egy új eljárásra vonatkozik, amely az (I) általános képletű ergolin-származékok előállítására szolgál. Az eljárás során a megfelelő 2,3-dihidro-ergolin-származékokat dehidrogénezik oly módon, hogy azokat valamilyen apoláris oldószerben egy elektrofil reagenssel, előnyösen terc-butil-hipoklorittal, pirrolidon-hidro-tribromiddal vagy dime-til-metiltio-szulfónium-fluoro-boráttal és egy bázissal, előnyösen trietil-aminnal vagy egy alkálifém-hidroxiddal reagáltatják.

Az (I) általános képletben
C₉---C₁₀ jelentése szén-szén egyszeres kötés,
vagy egy szén-szén kettős kötés;

R⁶ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoportot je-
lent;

R⁸ jelentése α- vagy β-állású metilcsoport,
hidroxi-metil-csoport, metoxi-karbonil-cso-
port, ureidocsoport vagy N,N-dietil-ureido-
csoport; míg

R jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport.



(I)

A találmány az (I) általános képletű ergolin-származékok előállítására szolgáló új eljárásra vonatkozik.

Az (I) általános képletben

$C_9 \text{---} C_{10}$ jelentése szén-szén egyszeres kötés, vagy egy szén-szén kettős kötés,

R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^8 jelentése α - vagy β -állású metilcsoport, hidroximetilcsoport, metoxikarbonilcsoport, ureidocsoport vagy N,N-dietil-ureidocsoport,

R jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport.

A találmány szerinti új eljárással az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű 2,3-dihidro-ergolin-származékot, ahol

$C_9 \text{---} C_{10}$ jelölés, valamint R^6 , R^8 és R jelentése a fentiekben megadott, emellett a 3-helyzetben lévő hidrogén α - vagy β -helyzetben lehet, egy elektrofil reagenssel és egy bázissal reagáltatunk valamilyen apoláris oldószerben, -70°C és 30°C hőmérsékleti határok között.

A találmány szerint előállítható (I) általános képletű vegyületek vagy magukban is biológiailag hatásosak, vagy azokat értékes gyógyszerhatóanyagok előállításához köziterméknek lehet hasznosítani, lásd például a 33 09 493 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli nyilvánossághozatali iratot, amelynek 7. példája szerint a 3-(9,10-didehidro-6-metil-14-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot 30%-os hozammal állítják elő barnakővel való reagáltatással. A találmányunk szerinti új eljárással az elért hozam 72%-os (2. példa)

Az (I) általános képlettel kapcsolatban megadott 1-4 szénatomos alkilcsoport meghatározás egy rövidszénláncú alkilcsoportot, mint pl. metilcsoportot, etilcsoportot, n-propilcsoportot, izopropilcsoportot, n-butilcsoportot, szek-butilcsoportot vagy terc-butilcsoportot jelent.

Az R helyettesítő az ergolinmolekula 12-, 13- vagy 14-helyzetében lehet.

Ismert tény, hogy a 2,3-dihidro-ergolinokban mangán-dioxiddal (barnakővel) ki lehet alakítani egy 2,3-helyzetű kettős kötést (lásd például a 26 01 473 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli nyilvánossághozatali iratot).

A barnakővel végzett dehidrogénezésnek azonban az a hátránya, hogy az elért kitermelés gyakran nem kielégítő mértékű és hogy a barnakő minőségének változó volta miatt a kitermelés — különösen nagyobb sarzs esetén — nem reprodukálható.

A találmány célkitűzése az volt, hogy olyan eljárást biztosítson ergolin-származékoknak 2,3-dihidro-ergolinokból történő előállítására, amely a kívánt ergolin-származékot jó kitermeléssel szolgáltatja.

Azt találtuk, hogy a találmány célkitűzése, vagyis a dehidrogénezés, igen egyszerűen megoldható elektrofil reagenseknek egy bázis jelenlétében valamilyen apoláris oldószerben történő alkalmazásával.

Elektrofil reagensek például a következők lehetnek: halogénezőszerek, mint pl. a butilhipoklorit, az N-klór-szukcinimid, az N-bróm-szukcinimid, a pirrolidon-hidoperbromid és az N-jód-szukcinimid, továbbá a dimetil-metil-tio-szulfónium-tetrafluoroborát, valamint a tozil-klorid.

Apoláris oldószerként használhatunk például valamilyen étert, így tetrahidrofuránt, dioxánt vagy dimetoxi-etánt, továbbá halogénezett szénhidrogéneket, mint pl. metiléndikloridot vagy kloroformot, valamint aromás szénhidrogéneket, például okáért benzolt vagy toluolt.

A poláris oldószerek, így az acetonitril, a nitro-metán vagy a dimetil-formamid alkalmazása ugyan a találmány szerinti eljárás megvalósításához, de alkalmazásuk nem előnyös.

Bázisként például a nátrium-hidroxidot, a kálium-hidroxidot, valamint a tercier aminosokat, így pl. a trietil-amin vagy a dimetil-anilint nevezzük meg.

Önmagában véve nem volt előre látható és várható, hogy a találmány szerinti eljárás lefolyása az előbbieken ismertetett módon fog végbemenni. Kawase munkáiból [M. Kawase és szerzőtársai, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1984) 1401] ismert, hogy indolinoknak indolokká történő dehidrogénezési reakciójánál melyet az elektrofil tulajdonságú terc-butilhipoklorittal végeznek, csak akkor érnek el elfogadható kitermelést, ha az első lépésben az N-klórozást valamilyen apoláris oldószerben végzik, és ezt követően a hidrogén-halogenid lehasítására irányuló második lépésben egy poláris aprotikus oldószert, így például dimetil-formamidot adnak a reakcióelegyhez. A találmány szerinti eljárásnál azonban nem lép fel az indolinból keletkezett indol halogéneződéséhez hasonló reakció, ami az ismert eljárásnál bekövetkezik és zavarokat okoz.

A találmány szerinti eljárást célszerűen úgy valósítjuk meg, hogy a 2,3-dihidro-ergolint és a bázist feloldjuk az apoláris oldószerben, majd az oldatot adott esetben lehűtjük és lassan hozzáadagoljuk az elektrofil reagenst. A reakció 10—100 perc leforgása alatt befejeződik. Ezt követően a reakcióelegyet extrakcióval, kristályosítással és/vagy kromatográfiával feldolgozzuk, illetőleg tisztítjuk a terméket.

A reakciót -70° -tól $+30^\circ\text{C}$ -ig terjedő hőmérsékleti határok között végezzük.

Nagyon célszerű, ha az eljárás során valamilyen védőgáz-atmoszféra alatt dolgozunk.

Az alkalmazott bázis mennyisége 1,5—10 mólekvalens, míg az elektrofil reagens mennyisége 1,0—5 mólekvalens, mind a két esetben a 2,3-dihidro-ergolinra számítva.

A felhasznált kiindulási anyagok önmagukban véve ismertek (lásd például a DE OS 33 09 493 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli nyilvánossághozatali iratot), vagy azokat ugyancsak önmagukban véve ismert módszerek segítségével elő lehet állítani.

Az alábbi példák a találmány szerinti eljárást részletesebben is megmagyarázzák.

1. példa

382 mg (1 mmól) 3-(2,3 β -dihidro-6-metil-13-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot és 0,5 ml trietil-amint argongáz alatt feloldunk 30 ml frissen desztillált abszolút tetrahydrofuranban, majd az oldatot -40°C-ra lehűtjük. Ezen a hőmérsékleten cseppenként hozzáadagolunk 0,16 ml (1,34 mmól) terc-butil-hipokloritot 10 ml frissen desztillált abszolút tetrahydrofuranban oldva. A reakcióelegyet ezután 30 percig -40°C hőmérsékleten keverjük, majd keverés közben 50 ml jégre öntjük és 25%-os ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Metilén-dikloriddal végzett extrahálás után a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers terméket szilikagélén, metilén-diklorid — metanol — diizopropil-éter (80:5:15) eleggyel nyomás alatt kromatografáljuk (a kitermelés: 351 mg), és ezt követően etil-acetát — diizopropil-éter elegyből kristályosítjuk. Ilyen módon 272 mg 3-(6-metil-13-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot kapunk, ami 71,7%-os kitermelésnek felel meg.

$[\alpha]_D^{25} = -4,3^\circ$ (0,5%-os metanolos oldatban).

2. példa

Az 1. példával analóg módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

3-(2,3 β -dihidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidból, illetve 3-(2,3 α -dihidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidból kiindulva a Terguridot, kitermelés = 85%,

$[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ (0,5%-os kloroformos oldatban);

3-(9,10-didehidro-2,3 β -dihidro-6-metil-14-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidból kiindulva a 3-(9,10-didehidro-6-metil-14-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot, kitermelés = 72%,

$[\alpha]_D^{25} = +336^\circ$ (0,5%-os kloroformos oldatban);

3-(9,10-didehidro-2,3 β -dihidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidból kiindulva a 3-(9,10-didehidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot, kitermelés = 45%,

$[\alpha]_D^{25} = 312^\circ$ (0,4%-os piridines oldatban);
1,1-dietil-3-(2,3 α -dihidro-13-nitro-6-n-propil-8 α -ergolinil)-karbamidból kiindulva az 1,1-dietil-3-(13-nitro-6-n-propil-8 α -ergolinil)-karbamidot, kitermelés = 82%,

$[\alpha]_D^{25} = +2^\circ$ (0,5%-os kloroformos oldatban);

1,1-dietil-3-(2,3-dihidro-6-n-propil-8 α -ergolinil)-karbamidból kiindulva az 1,1-dietil-3-(6-n-propil-8 α -ergolinil)-karbamidot, kitermelés = 71%,

$[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ (0,5%-os piridines oldatban);
2,3 β -dihidro-6-metil-8 β -ergolin-karbonsav-metil-észterből kiindulva a 6-metil-ergolin-8 β -karbonsav-metil-észtert, kitermelés = 70%,

$[\alpha]_D^{25} = -100^\circ$ (0,5%-os piridines oldatban) és 3-(9,10-didehidro-2,3 β -dihidro-6-metil-12-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidból kiindulva a 3-(9,10-didehidro-6-metil-12-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot 67%-os kitermeléssel,

$[\alpha]_D^{25} = -408^\circ$ (0,5%-os kloroformos oldatban).

3. példa

34 mg (0,1 mmól) 3-(2,3 β -dihidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot és 0,05 ml trietil-amint argonatmoszféra alatt feloldunk 3 ml frissen desztillált abszolút tetrahydrofuranban, majd az oldatot -40°C-ra lehűtjük. Az oldathoz -40°C hőmérsékleten 60 mg (0,12 mmól) pirrolidon-hidrotribromidot adunk és ezt követően a reakcióelegyet 20 percig -20°C hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet 10 ml jégbe belekeverjük, és 25%-os ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával lúgos kémhatást állítunk be. A szerves fázist metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. Ilyen módon 60%-os kitermeléssel 1,1-dietil-3-(6-metil-8 α -ergolinil)-karbamidot kapunk.

$[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ (0,5%-os kloroformos oldatban).

4. példa

2 ml frissen desztillált abszolút tetrahydrofuranban levő 38 mg (0,1 mmól) 3-(2,3 β -dihidro-6-metil-13-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidhoz argongáz alatt hozzáadunk 47 mg (0,24 mmól) dimetil-metiltio-szulfónium-fluoroborátot, és az elegyet 20 percig szobahőmérsékleten keverjük. Feldolgozás céljából a szarzsot 10 ml jégre öntjük és 25%-os ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A szerves fázist ezután metilén-dikloriddal több ízben extraháljuk. A kivonatokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers terméket preparatív szilikagéllemezen metilén-diklorid — metanol (9:1) eleggyel futtatva tisztítjuk, ami után termékül 28 mg 3-(2,3 β -dihidro-6-metil-1-metil-tio-13-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot kapunk.

A fentiek szerint előállított 3-(2,3 β -dihidro-6-metil-1-metil-tio-13-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidból 25 mg-ot szobahőmérsékleten 0,5 ml metanolban 0,5 ml 7 n kálium-hidroxid-oldattal keverünk, a műveletet argongáz alatt végezzük. 20 óra múlva a szarzsot jeges hűtés közben telített nátrium-klorid-oldatra öntjük és ezt követően metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázisokat bepároljuk, és így kvantitatív kitermeléssel 3-(6-metil-13-nitro-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot kapunk.

$[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ (0,5%-os kloroformos oldatban).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű ergolin-származékok előállítására — ebben a képletben

$C_9 \equiv C_{10}$ jelentése szén-szén egyszeres kötés, vagy egy szén-szén kettős kötés,

R^6 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^8 jelentése α - vagy β -állású metilcsoport, hidroxil-metil-csoport, metoxi-karbonil-csoport, ureidocsoport vagy N,N-dietil-ureido-csoport;

R jelentése hidrogénatom vagy nitrocsoport — *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű 2,3-dihidro-ergolin-származékot, ahol a

$C_9 \equiv C_{10}$ jelölés, valamint R^6 , R^8 és R jelentése a fentiekben megadott, emellett a 3-helyzetben lévő hidrogénatom α - vagy β -helyzetben lehet, egy elektrofil reagenssel, előnyösen terc-

-butil-hipoklorittal pirrolidon-hidro-tribromiddal vagy dimetil-metiltio-szulfónium-fluoroboráttal és egy bázissal, előnyösen trietil-ammóniummal vagy egy alkálifém-hidroxiddal reagáltatunk valamilyen apoláris oldószerben, -70°C és 30°C hőmérsékleti határok között.

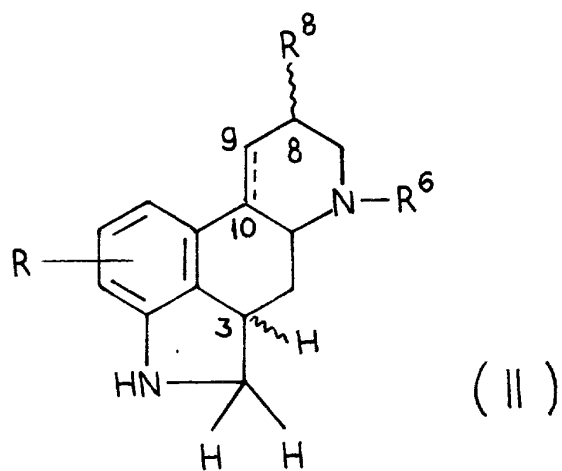
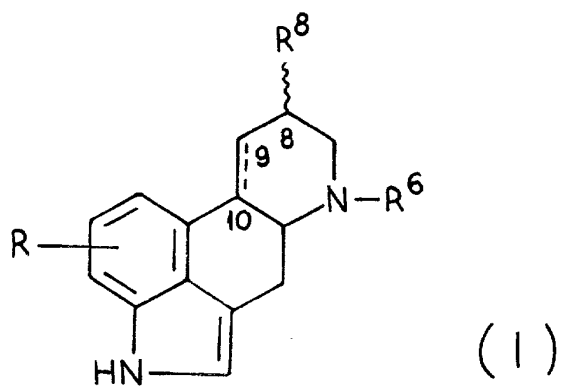
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy elektrofil reagensként terc-butil-hipokloritot használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy apoláris oldószerként tetrahidrofuránt használunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázisként trietil-amint használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy elektrofil reagensként dimetil-metiltio-szulfónium-fluoroborátot használunk, és ezt követően egy alkálifém-hidroxiddal eliminálást végzünk.

1 lap rajz



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4239. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod