



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236874
(11) (52)

(22) Přihlášeno 25 04 83
(21) [PV 2921-83]
(32) [31] [33] Právo přednosti od 30 04 82
(8212653) Velká Británie
(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 15 04 87

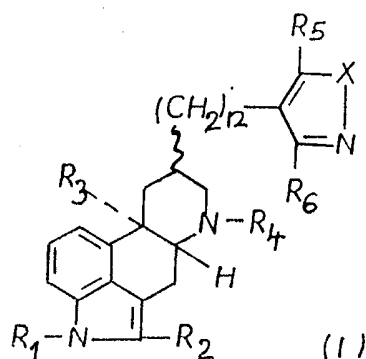
(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/02
//A 61 K 31/48

(72) Autor vynálezu BERNARDI LUIGI dr., MILÁN, TEMPERILLI ALDEMIO dr., MILÁN, MANTEGANI SERGIO, MILÁN, TRAQUANDI GABRIELLA dr., CORNATE D' ADDA, MILÁN, SALVATI PATRICIA dr., BOLOGNA (Itálie)
(73) Majitel patentu FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby derivátů ergolinu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů ergolinu. Popisují se zde též farmaceutické přípravky, které tyto deriváty obsahují.
Způsob výroby derivátů ergolinu obecného vzorce I



kde

R₁ značí atom vodíku nebo methylovou skupinu,
R₂ značí atom vodíku nebo atom haloge-

2

nu, methylovou nebo thiomethylovou skupinu,

R₃ značí atom vodíku nebo methoxylovou skupinu,

R₄ značí uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

n značí 1 nebo 2,

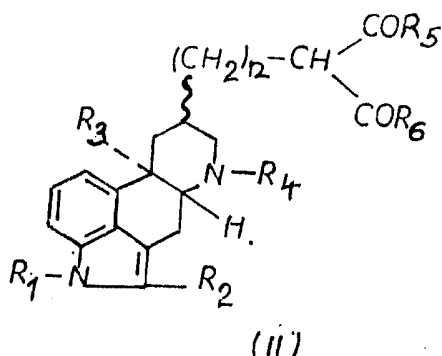
R₅ a R₆ značí nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou nebo hydroxylovou nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

X značí atom kyslíku nebo skupinu obecného vzorce NR₇,

kde

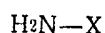
R₇ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a fenylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce —N=C—R₈, kde atom uhlíku je v poloze mezi atomy dusíku v kruhu a

R₈ značí aminoskupinu, methylovou, fenylovou, thiomethylovou skupinu nebo merkaptoskupinu,
spočívá v tom, že se β-dikarbonylový derivát ergolinu obecného vzorce II



kde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ a n mají výše uvedený význam, rozpuštěný v rozpouštědle nechá reagovat při teplotě od 50 do 150 °C po dobu od 2 do 24 hodin za případného přídavku báze, se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

kde

X má výše uvedený význam, na požadovanou sloučeninu obecného vzorce I, která se izoluje a čistí.

Pod pojmem uhlovodíková skupina s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu substituentu R_4 se zahrnuje alkylová, cykloalkylová a nenasyčená (ethylenová či ethinylová) skupina.

Reprezentativní zbytky zahrnují methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, butylovou, terc.butylovou, isobutylovou, cyklopropylovou, methylcyklopropylovou, vinylovou, allylovou a propargylovou skupinu.

Kondenzaci podle vynálezu lze provádět buď v rozpouštědle, například dimethylsulfoxidu, ethanolu, methanolu, nebo kyselině octové s přidáním nebo bez přidání báze, například ethanolátu sodného, při již uvedených teplotách od 50 do 150 °C po dobu 2 až 24 hodin. Ke konci reakce lze produkty izolovat a čistit obvyklými způsoby, například chromatografií a/nebo krystalizací.

β -Dikarbonylové deriváty ergolinu obecného vzorce II jsou buď známé látky, nebo je lze připravovat standardními způsoby ze známých výchozích látek. Způsob jejich přípravy jsme uskutečnili zejména dvěma způsoby. První způsob (způsob a) zahrnuje re-

akci, při které se ester 6-alkyl-8-hydroxyalkylergolinu uvádí do reakce s nukleofilním karbaniontem odvozeným od β -dikarbonylové sloučeniny (viz USA pat. spis číslo 4252 941). Estery použitelné jako výchozí materiály při výše uvedeném syntetickém způsobu obsahují mezylové, p-tozylové a podobné estery, vytvořené s hydroxylovou skupinou vhodného 6-alkyl-8-hydroxyalkylergolinu. Případně způsob b) β -dikarbonylové deriváty ergolinu lze připravit Knoevenage-

lovou reakcí mezi β -dikarbonylovou sloučeninou a 6-alkyl-8 β -formylergolinem. $\beta\gamma$ -Nenasycené karbonylové sloučeniny, které jsou hlavním produktem, se potom redukuje vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi těžkého kovu, například paládiového katalyzátoru, za vzniku produktů obecného vzorce II.

Deriváty ergolinu podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou použitelné jako antihypertenzní činidla a vykazují mírnou až dobrou antiprolaktinovou aktivitu. Vynález se týká dále farmaceutických přípravků obsahujících deriváty ergolinu podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl takového derivátu ergolinu ve směsi s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem. Následující příklady ilustrují vynález.

Příklad 1

6-methyl-8 β -(3,5-dimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin

Směs 3 g 6-methyl-8 β -(3-oxo-2-acetylbutyl)ergolinu, připraveného jak je popsáno v USA pat. spise č. 4252 941, 100 ml methanolu a 3 ml hydrazinu byla zahřívána pod zpětným chladičem k varu po dobu 1 hodiny. Po odpaření k suchu ve vakuu byl odparek překrystalován z methanolu za vzniku 2,5 g titulní sloučeniny, teploty tání >300 °C.

Příklady 2 až 31

Způsobem popsaným v příkladu 1, avšak za použití následujících β -dikarbonylových sloučenin a cyklizačních činidel byly připraveny deriváty ergolinu obecného vzorce I, uvedené v tabulce 1. Teploty tání v tabulce 1 jsou udány ve stupních Celsia a výtěžky v procentech.

β -dikarbonylové sloučeniny	Příklady
+ 1,6-dimethyl-8 β -(3-oxo-2-acetyl-butyl)ergolin (teplota tání 165 až 170 °C)	2
+ 6-methyl-10-methoxy-8 β -(3-oxo-2-acetylbutyl)ergolin (teplota tání 163 až 165 °C)	3, 9 až 11
+ 1,6-dimethyl-10-methoxy-8 β -(3-oxo-2-acetylbutyl)ergolin (teplota tání 121 až 122 °C)	4, 12 až 15
+ 6-methyl-8 β -(4-oxo-3-acetylpentyl)ergolin (teplota tání 160 až 165 °C)	5, 18 až 20, 30, 31
+ 6-methyl-8 β -(3-oxo-2-acetylbutyl)ergolin	6 až 8, 27, 29

5		6	
β -dikarboxylové sloučeniny	Příklady	β -dikarboxylové sloučeniny	Příklady
+ 6-allyl-8 β -(3-oxo-2-acetyl-butyl)ergolin (teplota tání 186 až 188 °C)	16, 24, 28	methylhydrazin	6, 9, 12, 18
		hydroxylaminhydrochlorid	7, 10, 13, 16
			17, 19, 26
+ 6-propyl-8 β -(3-oxo-2-acetyl-butyl)ergolin (teplota tání 200 až 202 °C)	17, 23	guanidinkarbonát	8, 11, 14, 20, 28
		benzamidin	15, 27, 31
		acetamidin	22
		1,1-dimethylguanidin	29, 30
+ 6-methyl-8 β -(3-oxo-2-ethoxykarbonylbutyl)ergolin	21, 22	Deriváty ergolinu připravené podle příkladů 7 a 23 mají dobrou antiprolaktinovou účinnost (s ED ₅₀ 0,5 mg/kg a méně než 5 miligramů na kilogram při perorálním podání).	
+ 6-methyl-8 α -(3-oxo-2-acetyl-butyl)ergolin (teplota tání 198 až 200 °C)	25, 26		
Cyklizační činidla			
hydrazin	2 až 5, 21, 23, 24, 25		

Tabulka 1

Příklad	Sloučenina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	n	Teplota tání °C	Výtěžek %
2	1,6-dimethyl-8β-(3,5-dimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	1	238 až 240	86
3	6-methyl-10-methoxy-8β-(3,5-dimethyl-4-pyrazolylmethyl)-ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	1	274 až 276	75
4	1,6-dimethyl-10-methoxy-8β-(3,5-dimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	1	282 až 283	83
5	6-methyl-8β-[2-(3,5-dimethyl-4-pyrazolyl)ethyl]ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	2	234 až 237	40
6	6-methyl-8β-(1,3,5-trimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NCH ₃	1	168 až 170	75
7	6-methyl-8β-(3,5-dimethyl-4-isoxazolylmethyl)ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	1	> 300	70
8	6-methyl-8β-[2-amino-4,6-dimethyl-5-pyrimidinylmethyl)-ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—NH ₂	1	288 až 290	45
9	6-methyl-10-methoxy-8β-(1,3,5-trimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	H	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NCH ₃	1	235 až 237	78

Příklad	Sloučenina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	n	Teplota tání °C	Výtěžek %
10	6-methyl-10-methoxy-8β-(3,5-dimethyl-4-isoxazolylmethyl)-ergolin	H	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	1	229 až 231	60
11	6-methyl-10-methoxy-8β-(2-amino-4,6-dimethyl-5-pyrimidinylmethyl)ergolin	H	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—NH ₂	1	185 až 187	50
12	1,6-dimethyl-10-methoxy-8β-(1,3,5-trimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	CH ₃	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NCH ₃	1	189 až 190	82
13	1,6-dimethyl-10-methoxy-8β-(3,5-dimethyl-4-isoxazolylmethyl)ergolin	CH ₃	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	1	190 až 191	85
14	1,6-dimethyl-10-methoxy-8β-(2-amino-4,6-dimethyl-5-pyrimidinylmethyl)ergolin	CH ₃	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—NH ₂	1	210 až 212	45
15	1,6-dimethyl-10-methoxy-8β-(2-fenyl-4,6-dimethyl-5-pyrimidinylmethyl)ergolin	CH ₃	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—C ₆ H ₅	1	157 až 158	60
16	6-allyl-8β-(3,5-dimethyl-4-isoxazolylmethyl)ergolin	CH ₃	H	H	allyl	CH ₃	CH ₃	O	1	232 až 234	70
17	6-propyl-8β-(3,5-dimethyl-4-isoxazolylmethyl)ergolin	H	H	H	H	C ₃ H ₇	CH ₃	O	1	207 až 209	75

Příklad	Sloučenina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	n	Teplota tání °C	Výtěžek %
18	6-methyl-8β-[2-(1,3,5-trimethyl-4-pyrazolyl)ethyl]ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NCH ₃	2	198 až 200	35
19	6-methyl-8β-[2-(1,3,5-trimethyl-4-isoxazolyl)ethyl]-ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	2	235 až 237	45
20	6-methyl-8β-[2-(2-amino-4,6-dimethyl-5-pyrimidinyl)ethyl]ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—NH ₂	2	233 až 235	48
21	6-methyl-8β-(5-hydroxy-3-methyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	H	H	H	CH ₃	OH	CH ₃	NH	1	213 až 215	65
22	6-methyl-8β-[4-hydroxy-2,6-dimethyl-5-pyrimidinylmethyl]-ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OH	N=C—CH ₃	1	> 300	55
23	6-propyl-8β-(3,5-dimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	H	H	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	NH	1	268 až 270	75
24	6-allyl-8β-(3,5-dimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	H	H	H	allyl	CH ₃	CH ₃	NH	1	242 až 244	68
25	6-methyl-8α-(3,5-dimethyl-4-pyrazolylmethyl)ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	1	300	65
26	6-methyl-8α-(3,5-dimethyl-4-isoxazolylmethyl)ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	1	300	62

Příklad	Sloučenina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	n	Teplota tání °C	Výtěžek %
27	6-methyl-8β-(2-fenyl-4,6-dimethyl-5-pyrimidinylmethyl)-ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—C ₆ H ₅	1	172 až 174	65
28	6-allyl-8β-(2-amino-4,6-dimethyl-5-pyrimidinylmethyl)-ergolin	H	H	H	allyl	CH ₃	CH ₃	N=C—NH ₂	1	247 až 249	53
29	6-methyl-8β-(2-dimethylamino-4,6-dimethyl-5-pyrimidinylmethyl)ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—N(CH ₃) ₂	1	197 až 199	58
30	6-methyl-8β-[2-(2-dimethylamino-4,6-dimethyl-5-pyrimidinyl)ethyl]ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—N(CH ₃) ₂	2	250 až 252	55
31	6-methyl-8β-[2-(2-fenyl-4,6-dimethyl-5-pyrimidinyl)ethyl]ergolin	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N=C—C ₆ H ₅	2	266 až 268	64

Antihypertenzní účinnost — způsoby hodnocení

Nepřímá měření systolického krevního tlaku byla prováděna ve skupinách po 4 spontánně hypertenzních kryších (SHR, Kyoto), stáří 8 až 10 týdnů, dodaných firmou Charles River, Itálie. Zvířata byla chována v prostředí o teplotě 36 °C po dobu 10 až 15 minut, aby byl možný záznam tepenného tlaku a potom byl měřen systolický krevní tlak a srdeční frekvence nepřímou metodou pomocí ocasní manžety za použití W + W, PB rekordéru, modelu 8005.

Sloučeniny bylo podávány orálně, suspenzovány v 5% arabské klovatině, jednou denně po dobu 4 dní, měření byla prováděna před začátkem léčby a 1 a 5 hodin po podání dávky prvního a čtvrtého dne léčby. Dávky léčiva se týkají volné báze.

Kontrolním zvířatům bylo podáno jenom samotné vehikulum (0,2 ml/100 g tělesné hmotnosti). Jako srovnávací standardy byly hodnoceny rovněž hydralazin (1 až 5 mg/kg i. p.) a α -methyl-dopa (30 až 100 mg/kg p. o.). Změny vyvolané léčivem v systolickém krevním tlaku a srdeční frekvenci byly vypočteny z rozdílů hodnot před léčením a jsou uvedeny jako průměry.

Antihypertenzní aktivita — výsledky

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3.

Tabulka 2

Účinky na systolický krevní tlak (SBP) u SH-krys. Jsou uvedeny průměrné odchylky od hodnot před aplikací (kPa) (4 krysy ve skupině).

Sloučenina	Dávka (mg. · kg ⁻¹ p. o.)	Změny v SBP (Δ kPa)			
		1. den	4. den	1 h	5 h
		1 h po léčivu	5 h po léčivu	po léčivu	po léčivu
Příklad 1	1	—42,66	—62,66	—13,3	—30,66
Příklad 6	7,5	—67,99	—50,66	—19,99	—26,66
Příklad 7	0,1	—26,66	—42,66	— 7,99	—39,99
	1	—65,32	—50,66	—33,33	—23,99
Příklad 8	0,5	—26,66	—43,99	—18,66	—23,99
	1	—41,32	—58,66	—46,66	—51,99
Příklad 21	5	— 7,99	—31,99	—34,66	—23,99
	20	—45,32	—53,32	—58,66	—77,32
Příklad 22	20	—45,32	—66,66	— 9,33	—42,66
Příklad 23	1	—27,99	—62,66	—78,65	—111,99
Příklad 24	7,5	—71,99	—18,66	—42,66	—63,99
Hydralazin	1	— 6,66	—19,99	— 6,66	— 3,99
	5	—53,32	—26,66	—26,66	— 9,33
α -methyl-dopa	30	—13,33	—26,66	—13,33	— 6,66
	100	—13,33	—33,33	—26,66	—33,33
vehikulum	—	—39,99	+2,666	— 6,66	— 6,66

Bazální systolický krevní tlak (SBP) a srdeční frekvence (HR) tenzních krys byly asi 13,3 kPa a 350 úderů (min; tyto parametry zůstaly stále během pokusu u krys s podaným vehikulem, zatímco sloučeniny podle vynálezu (příklady 1, 6, 7, 8, 21, 22, 23, 24) byly velmi účinné při snižování SBP v dávkách pohybujících se od 0,1 do 20 mg/kg p. o. Zejména příklady 1, 7, 8 zahrnují zajímavé antihypertenzní látky, aktivní v dávce 1 mg/kg p. o., aniž by podstatně ovlivňovaly HR.

Antihypertenzní účinek byl dlouhodobý, přičemž je zjistitelný ještě 5 hodin po dávce prvního a čtvrtého dne léčby.

Stejně tak látka z příkladu 23 je velice účinná v dávce 1 mg/kg p. o. snižováním SBP prvního a čtvrtého dne léčby; pokles SBP byl paralelní se snižováním HR. Snižování HR bylo zaznamenáno i látky z u příkladu 24 (7,5 mg/kg p. o.).

Srovnání se standardy ukázalo, jak látky ze všech příkladů, uvedené v tabulkách 2 a 3, vykazují ve zkoušených dávkách antihypertenzní účinek srovnatelný nebo dokonce větší než u hydralazinu (5 mg/kg p. o.) a α -methyl-dopa (100 mg/kg p. o.), aniž by docházelo k indukci reflexu vzrůstu HR pozorovaného jak u hydralazinu, tak i u α -methyl-dopa.

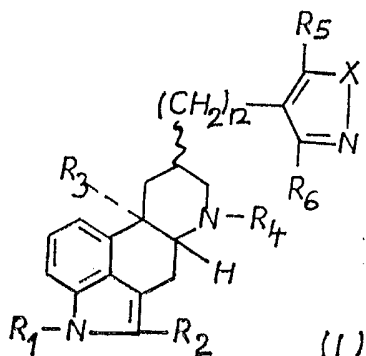
Tabulka 3

Vliv na srdeční frekvenci (HR) u SH-krys. Jsou uvedeny průměrné odchylky od hodnot před aplikací (úderů/min) (4 krysy ve skupině).

Sloučenina	Dávka (mg. · kg ⁻¹ p. o.)	Změny v HR (úderů/min)			
		1. den		4. den	
		1 h po léčivu	5 h po léčivu	1 h po léčivu	5 h po léčivu
Příklad 1	1	+ 3	+20	-10	-15
Příklad 6	7,5	-20	-30	-15	- 7
Příklad 7	0,1	- 8	- 7	-12	-15
	1	-50	-50	-20	-30
Příklad 8	0,5	-30	-35	-10	- 5
	1	-20	-15	-30	-40
Příklad 21	5	+ 2	+10	-15	-10
	20	-30	-27	-35	-32
Příklad 22	20	+17	-10	+ 5	-30
Příklad 23	1	-90	-77	-110	-65
Příklad 24	7,5	-100	-122	-70	-93
Hydrolazin	1	+30	+35	+25	+15
	5	+40	+45	+18	+15
α-methyldopa	30	+35	+40	+45	+30
	100	+70	+40	+50	+10
vehikulum	—	-10	+ 7	- 6	- 5

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů ergolinu obecně-
ho vzorce I



kde

R1 značí atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R2 značí atom vodíku nebo atom halogenu, methylovou nebo thiomethylovou skupinu,

R3 značí atom vodíku nebo methoxylovou skupinu,

R4 značí uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

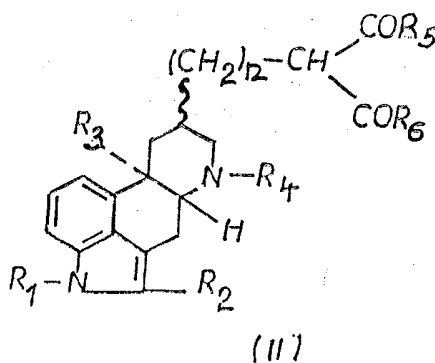
n značí 1 nebo 2,

R5 a R6 značí nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou nebo hydroxylovou nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

X značí atom kyslíku nebo skupinu obecného vzorce NR7,
kde

R7 značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a fenylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce N=C-R8, kde atom uhlíku je v poloze mezi atomy dusíku v kruhu a

R8 značí aminoskupinu, methylovou, fenylovou, thiomethylovou skupinu nebo merkaptoskupinu,
vyznačující se tím, že se β-dikarbonylový derivát ergolinu obecného vzorce II

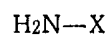


kde

R1, R2, R3, R4, R5, R6 a n mají výše uvedený význam,
rozpuštěný v rozpouštědle zvoleném ze skupiny zahrnující dimethylsulfoxid, ethanol, methanol a kyselinu octovou, nechá reagovat při teplotě od 50 do 150 °C po dobu od 2 do 24 hodin za případného přidavku báze,

11

jako ethanolátu sodného, se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

12

kde

X má výše uvedený význam,
na požadovanou sloučeninu obecného vzorce I, která se izoluje a čistí.