



URZĄD
PATENTOWY
PRL

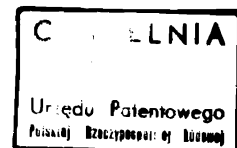
Patent dodatkowy
do patentu nr _____
Zgłoszono: 08.02.79 (P. 213283)

Int. Cl.³
C07D 457/04
C07D 519/02

Pierwszeństwo: 08.02.78 Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 02.03.80

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1983



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company,
Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 8-metyloergoliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 8-metyloergoliny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza grupę etylową, n-propylową lub allilową, Y oznacza atom tlenu, atom siarki albo grupę SO₂, X oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, a linia przerywana oznacza ewentualną obecność podwójnego wiązania, oraz ich dopuszczalnych w framacji addycyjnych soli z kwasami. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią nową grupę wyjątkowo silnych inhibitorów prolaktyny i leków do leczenia choroby Parkinsona, należących do pochodnych ergoliny.

Związki zawierające cykliczny układ ergoliny o wzorze 1 wykazują niespodziewanie różnorodną aktywność farmakologiczną. Np., wiele amidów kwasu lizergowego, to znaczy 8 β -karboksy-6-metylo-9-ergoleny, posiada cenne i wyjątkowe właściwości farmakologiczne. Nazwa zwyczajowa „ergolina” odnosi się do struktury przedstawionej wzorem 1, natomiast związek zawierający podwójne wiązanie w pozycji 9, 10, nazywany jest raczej 9-ergolenem niż 9,10-dwudehydroergoliną. Nazwa D-ergolina, D-8-ergolen lub D-9-ergolen dotyczy specyficznych związków. Litera „D” wskazuje, że atom węgla w pozycji 5 ma konfigurację absolutną R, i że atom wodoru znajduje się w położeniu β , to jest ponad powierzchnią pierścienia.

We współczesnym nazewnictwie istnieje tendencja do opuszczania symbolu „D”, gdyż nowe syntetyczne ergoliny lub ergoleny są pochodnymi produktów naturalnych, takich jak kwas lizergowy lub elimoklawina, które wszystkie mają konfigurację R (seria D) i ta konfiguracja przy atomie węgla w pozycji 5 zostaje utrzymana. Zrozumiałe jest więc, że wszystkie związki ergolinowe lub ergolenowe omawiane w niniejszym opisie mają konfigurację R, niezależnie od tego czy ich nazwę rodzajową poprzedza symbol „D”.

Do aktywnych farmakologicznie amidów kwasu lizergowego należą naturalne alkaloidy pobudzające skurcze macicy, takie jak erkornina, ergokryptyna, ergonowina, ergokrystyna, ergozyna, ergotamina oraz syntetyczne alkaloidy, takie jak metergina, lub syntetyczne związki halucynogenne, takie jak dwuetyloamid kwasu lizergowego lub LSD. Amidy 6-metylo-8-karboksyergoliny, znane jako dwuwodorowane alkaloidy sporyszu są czynnikami pobudzającymi skurcze macicy o mniejszej mocy i również mniejszej toksyczności niż same alkaloidy sporyszu. Ostatnio Clemens, Semonsky, Meites i ich współpracownicy stwierdzili, że wiele leków pochodnych alkaloidów sporyszu wykazuje działanie hamujące prolaktynę. Przykładem takich leków są ergokornina,

dwuwodoroergokornina, 2-bromo- α -ergokryptyna i D-6-metylo-8-cyjanometyloergolina. Niektóre z nowych odkryć w dziedzinie chemii ergoliny znaleźć można w następujących pracach: Nagasawa i Meites, *Proc. Soc. Exp't'l. Biol. Med.*, 135, 469 (1970); Lutterbeck i wsp., *Brit. Med. J.*, 228 (24 lipca 1971); Heuson i wsp., *Europ. J. Cancer*, 353 (1970); *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 33, 577 (1968); *Nature*, 221, 666 (1969); Seda i wsp., *J. Reprod. Fert.*, 24, 263 (1971); Mantle i Finn, *J. Reprod. Fert.*, 24, 441 (1971); Semonsky i wsp., *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 36, 2200 (1971); Schser i Clemens, *Endocr.*, 90, 285–288 (1972) Clemens i Schser, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 139, 659–662 (1972); Bach i Kornfeld, *Tetrahedron Letters*, 3225 (1974) oraz Sweeney, Clemens, Kornfeld i Poore, 64th Annual Meeting, American Association for Cancer Research, kwiecień 1973. Do ostatnich opisów patentowych z dziedziny ergolin lub pochodnych kwasu lizergowego należą opisy patentowe St. Zjedn. Am. nr nr 3 923 812, 3 929 796, 3 944 582, 3 934 772, 3 954 988, 3 957 785, 3 959 288, 3 966 739, 3 968 111 i 4 001 242.

Choroba Parkinsona, zwana także drżączką porażenną, została po raz pierwszy opisana w końcu XVIII wieku. Charakterystyczne objawy tej choroby to drżenie, sztywnienie mięśni i utrata odruchów utrzymujących właściwą postawę. Choroba zwykle postępuje powoli z przerwami w ciągu 10 do 20 lat zanim wystąpią objawy powodujące niewydolność. Określenie „choroba Parkinsona” lub „zespół Parkinsona” dotyczy nie tylko choroby Parkinsona ale także parkinsonizmu wywołwanego lekami i zapaleniem mózgu. Leczenie choroby Parkinsona polega na terapii objawowej, podtrzymującej i łagodzącej. Chorobę Parkinsona leczy się za pomocą różnych czynników przeciwcholinergicznym, które wykazują większą skuteczność działania w stosunku do sztywnienia i akinezy niż w stosunku do drżenia.

Ostatnio stosuje się l-dopa /l-dwuhydroksyfenyloalanina/, ponieważ stwierdzono zmiany w zawartości katechoaminy w mózgu pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona. Niestety l-dopa jest szybko metabolizowana. W związku z tym sugeruje się stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy dla opóźnienia degradacji mózgowych katechoamin. Stosowanie l-dopa łącznie z inhibitorem dekarboksylazy miało także na celu zwiększanie poziomu l-dopa w mózgu i tym samym łagodzenie objawów choroby Parkinsona. Corrodi i wsp. sugerują także, że niektóre pochodne alkaloidów sporyszu, takie jak otrzymywane ze źródeł naturalnych ergokornina, są bezpośrednimi stymulantami receptorów dopaminy o przedłużonym działaniu i mogą mieć tym samym wartość w leczeniu choroby Parkinsona (*J. Pharm. Pharmac.*, 25, 409 /1973/). Johnson i wsp. dyskutują w *Experientis*, 29, 763 (1973) obserwacje Corrodi'ego i wsp., że ergokornina i 2-bromo- α -ergokryptyna stymulują receptory dopaminy i rozciągają ich obserwacje na inne alkaloidy sporyszu. Trever W. Stone potwierdził w *Brain Research*, 72, 1977 (1974) powyższe doświadczenia i podał dalsze dowody świadczące o tym, że alkaloidy sporyszu wykazują działanie stymulujące receptory dopaminy.

Większość dotychczasowych modyfikacji chemicznych w dziedzinie alkaloidów sporyszu polega na otrzymywaniu syntetycznych amidów kwasu lizergowego, wykazujących pewne, lecz nie wszystkie właściwości jednego lub kilku naturalnych alkaloidów. Nawet w najnowszych badaniach poświęconych poszukiwaniu inhibitorów prolaktyny nie oddziaływujących na centralny układ nerwowy, uwaga chemików jest skierowana na modyfikacje w pozycji 8 ergoliny.

Ukazało się jednak również kilka publikacji opisujących wymianę grupy 6-metylowej w ergolinie na inne grupy, zwłaszcza wyższe grupy alkilowe. Fehr, Stadler i Hoffman opisują w *Helv. Chim. Acta*, 53, 2197 (1970) reakcje estrów metylowych kwasu lizergowego i dwuwodorolizergowego z bromocyjanem. Otrzymaną pochodną 6-cyjanową poddawano reakcji z pyłem cynkowym w kwasie octowym, otrzymując odpowiednią 6-nor-pochodną, którą alkilowano, np. jodkiem etylu, w wyniku czego otrzymywano mieszaninę estru metylowego kwasu 6-nor-6-etylolizergowego i odpowiedniego estru metylowego kwasu izolizergowego. Otrzymywano także 6-etylo-8 β -metoksykarbonyloergolinę, czyli ester metylowy kwasu 6-etylo-9,10-dwuwodorolizergowego. Żadna z tych pochodnych nie ma praktycznego znaczenia.

Bernardi i wsp. opisali w *IlFarmaco Ed. Sci.*, 30, 789 (1975) otrzymywanie kilku analogów alfa-blokery nicergoliny. Związkami wyjściowymi były takie jak 1-metylo-6-etylo/allilo lub cyklopropylometylo/-8 β -hydroksymetylo-10 α -metoksyergolina. Związki te przekształcano w odpowiednie pochodne 10 α -metoksy-8 β -5-bromonikotynylometylowe/. Ostatnio, Krepelka, Army, Kotva i Semonsky opisali w *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 42, 1209 (1977) otrzymywanie

6-alkilowych analogów 8 β -cyjanometyloergoliny i 8 β -metyloergoliny /6-norfestuklawiny/, takich jak pochodne 6-etylowe, 6-n-propylowe, 6-izopropylowe, 6-n-butyłowe, 6-izobutyłowe i 6-n-heptyłowe.

Związki te wykazują w porównaniu z pochodnymi 6-metyłowymi zwiększone o rząd wielkości działanie hamujące wydzielanie się mleka i rozpoczynanie procesu chorobowego u szczurów. Autorzy zapowiadają szczegółowy opis tych testów biologicznych. Cassady i Floss opisali w *Lloydia*, 40, 90 (1977) otrzymywanie pochodnych 6-alkilowych elimoklawiny /6-metylo-8-hydroksymetylo-8-ergolenu/.

Zgodnie z ich danymi, efekt hamowania prolaktyny zwiększa się wraz ze wzrostem wielkości grupy alkilowej w pozycji 6 od metylowej do propylowej, ale zanika w przypadku grupy butylowej. Niwaguchi i wsp. opisali w *J. Pharm. Soc. (Japonia, Yakugaku Zasshi)*, 96, 673 (1976) otrzymywanie dwuetyloamidu kwasu 6-norlizergowego, który następnie alkilowano, otrzymując odpowiednio 6-allylową, 6-etylową i 6-n-propylową pochodną LSD. Badania farmakologiczne tych związków opisali Hashimoto i wsp. w *Europ. J. Pharm.*, 45, 341 (1977).

W opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 920 664 opisano otrzymywanie D-2-chlorowco-6-alkilo/metylo, etylo, n-propylo/-8 β -cyjanometyloergolin drogą demetylowania odpowiednich pochodnych 6-metylowych i następnie powtórnego alkilowania w sposób podany przez Fehr's i wsp. w cytowanej uprzednio pracy. W opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 901 894 przedstawiono otrzymywanie 6-metylo-8 β -metylotiometyloergolin, ewentualnie podstawionych w pozycji 2 atomem chloru lub bromu. W opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 959 288 opisano analogi związków 8-metoksymetylowych.

Większość z powyższych ergolin lub ergolenów należy do aktywnych inhibitorów prolaktyny. Niektóre z tych związków mogą być użyteczne w leczeniu choroby Parkinsona, np. α -bromoergokryptyna (bromokryptyna), co zostało opisane w *Brit. J. Clin. Pharm.*, 3, 571 (1976) i *Brit. Med. J.*, 4, 442 (1974), oraz lergotril (*Neurology*, 25, 495 /1975/).

Sposobem według wynalazku wytwarza się nową grupę pochodnych 8-metyloergoliny o ogólnym wzorze 2, w którym Y, X i R¹ mają wyżej podane znaczenie, stanowiących wyjątkowo silne inhibitory prolaktyny i leki do leczenia choroby Parkinsona.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X, Y i linia przerywana mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem alkilującym o wzorze R¹-X¹, w którym X¹ oznacza atom chlorowca, a R¹ ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku organicznym w temperaturze 20–50°C i w obecności zasady, po czym ewentualnie powstały związek o wzorze 2 przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól z kwasem.

Związki o wzorze 2, w którym X oznacza grupę SO₂ można również wytwarzać stosując wariant sposobu według wynalazku, którego cechą jest to, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza atom siarki, a Y i linia przerywana mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem alkilującym o wzorze R¹-X¹, w którym X¹ oznacza atom chlorowca, a R¹ ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze 20–50°C i w obecności zasady, a następnie powstały związek utlenia się, po czym ewentualnie powstały związek o wzorze 2 przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól z kwasem.

Dopuszczalnymi w farmacji addycyjnymi solami kwasowymi związków o wzorze ogólnym 2 są sole kwasów nieorganicznych, takich jak kwas chlorowodorowy, kwas azotowy, fosforowy, siarkowy, bromowodorowy, jodowodorowy, kwas azotawy i fosforawy, a także sole nietoksycznych kwasów organicznych, takich jak jedno- i dwukarboksylowe kwasy alifatyczne, kwasy fenyloalkanokarboksylowe, hydroksyalkanokarboksylowe, alkanodwukarboksylowe, kwasy aromatyczne oraz alifatyczne i aromatyczne kwasy sulfonowe.

Przykładem dopuszczalnych w farmacji soli są takie jak siarczan, pirosiarczan, wodorosiarczan, siarczyn, wodorosiarczyn, azotan, fosforan, jednowodorofosforan, dwuwodorofosforan, metafosforan, pirofosforan, chlorek, bromek, jodek, fluorek, octan, propionian, nonanokarboksylan, kaprylan, akrylan, mrówczan, izomaślan, kaprynian, enantan, propiolan, szczawian, malonian, bursztynian, suberynian, sebacynian, fumaran, maleinian, fenylhydroksymetanokarbo-

ksylan, etynodwukarboksylan-1,2, butynodwukarboksylan-1,4, benzoesan, chlorobenzoesan, metylobenzoesan, dwunitrobenzoesan, hydroksybenzoesan, metoksybenzoesan, ftalan, tereftalan, benzenosulfonian, toluenosulfonian, chlorobenzenosulfonian, ksylenosulfonian, fenylooctan, fenylopropionian, fenylomaślan, cytrynian, mleczan, β -hydroksymaślan, glikolan, jabłczan, winian, metanosulfonian, propanosulfonian, naftalenosulfonian-1, naftalenosulfonian-2.

Stosowanymi środkami alkilującymi są np. halogenki etylowe, n-propylowe lub allilowe. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami są polarne rozpuszczalniki organiczne, takie jak dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid, acetonitryl lub nitrometan. Reakcję prowadzi się w temperaturze 20–50°C. Odpowiednimi zasadami, które można stosować w mieszaninie reakcyjnej do wiązania kwasu, są nierozpuszczalne zasady nieorganiczne, takie jak węglan sodowy, węglan potasowy, wodorowęglan sodowy lub wodorotlenek sodowy, oraz rozpuszczalne zasady takie jak trzeciorzędowe aminy, zwłaszcza trzeciorzędowe aminy aromatyczne, np. pirydyna.

Korzystne są związki o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza grupę n-propylową, Y oznacza atom siarki, a X i przerywana linia mają wyżej podane znaczenie. Szczególnie korzystne są związki, w których R^1 oznacza grupę n-propylową, Y oznacza atom siarki, X oznacza atom wodoru a przerywana linia ma wyżej podane znaczenie. Inną korzystną grupą związków są związki o wzorze 2, w którym przy atomie węgla w pozycji 8 znajduje się zawierająca siarkę grupa, to znaczy takie, w których Y oznacza atom siarki lub grupę SO_2 , R^1 oznacza grupę n-propylową a przerywana linia oznacza pojedyncze wiązanie, to znaczy związek nasycony.

Związki o wzorze ogólnym 2 można wytwarzać poprzez przejściowy związek o wzorze 3 z wielu różnych związków wyjściowych. Jednym z łatwo dostępnych związków wyjściowych jest kwas lizergowy /D-6-metylo-8 β -karboksy-9-ergolen/ wytwarzany w procesie fermentacji wybranych szczepów z gatunku *Claviceps*. Po zestryfikowaniu grupy karboksylowej w pozycji 8 i redukcji otrzymanego estru, uzyskuje się pochodną 8-hydroksymetylową. Ten sam związek można wytwarzać z elimoklawiny, innego związku wyjściowego, otrzymywanego fermentacyjnie w sposób podany w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 709 891.

Grupę 6-metylową w D-6-metylo-8 β -hydroksymetylo-9-ergolenie, otrzymywanym z jakiegokolwiek związku wyjściowego, można usuwać i zastępować grupą etylową, allilową lub n-propylową, w sposób podany w przykładzie VIII opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 920 664. Zgodnie z powyższym sposobem, bromocyjan, sam lub korzystnie z obojętnym rozpuszczalnikiem, poddaje się reakcji z np. D-6-metylo-8 β -hydroksymetylo-9-ergolenem, otrzymując pochodną 6-cyjanową. Odpowiednimi rozpuszczalnikami w tej reakcji są chlorowcówęglowodory, takie jak chloroform, chlorek metylenu, czterochlorek węgla lub chlorek etylenu; węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, toluen lub ksylen; oraz polarne rozpuszczalniki, takie jak dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid i dwumetylosulfotlenek.

Temperatura nie jest parametrem krytycznym i reakcję można prowadzić w zakresie temperatur od pokojowej do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. Grupę cyjanową można łatwo usuwać, np. drogą redukcji pyłem cynkowym w kwasie octowym i otrzymywać drugorzędową grupę aminową w pozycji 6. Grupę aminową można alkilować, np. jodkiem etylu w obecności zasady i otrzymywać D-6-etylo-8 β -hydroksymetylo-9-ergolan. Reakcję redukcji cynkiem w kwasie octowym prowadzi się zwykle w temperaturze bliskiej temperatury wrzenia rozpuszczalnika, np. 100–120°C.

Grupę cyjanową można również odszczepiać drogą kwaśnej lub zasadowej hydrolizy lub można stosować zamiast cynku w kwasie octowym inne środki redukujące, takie jak nikiel Raney'a i wodór. Grupę N-metylową można również usuwać z 9-ergolenu drogą reakcji z chloromrówcza-nem, takim jak chloromrówczan metylu, chloromrówczan fenylu, chloromrówczan benzylu lub chloromrówczan trójchloroetylu, otrzymując przejściowy karbaminian, który następnie odszczepia się uzyskując pożądaną drugorzędową 6-noraminę. Alkilowanie drugorzędowej aminy za pomocą np. halogenku etylu, n-propylu lub allilu albo tosyłanu, prowadzi się korzystnie w polarnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid, acetonitryl lub nitrometan, w temperaturze 20–50°C. Reakcję można prowadzić w obecności odpowiednich zasad wiążących kwas, takich jak nierozpuszczalne zasady nieorganiczne, np. węglan sodowy, węglan potasowy, wodorowęglan sodowy lub wodorotlenek sodowy, lub takich jak rozpuszczalne zasady, np. trzeciorzędowe aminy, zwłaszcza aromatyczne, takie jak pirydyna.

Następnie grupę 8-hydroksymetylową estryfikuje się łatwo odszczepialną grupą, taką jak metanosulfonylooksylova lub p-toluenosulfonylooksylova (pochodne mezylove lub tosylove).

Do estryfikacji stosuje się halogenki kwasowe lub bezwodniki, np. chlorek mezylu lub bromek p-tosylu. Reakcję prowadzi się korzystnie w aromatycznej aminie trzeciorzędowej, takiej jak kolidyna, pirydyna lub pikolina, w temperaturze 20–50°C. Grupę estrową można z kolei wymieniać na grupę metyloliolową, stosując sposób podany w przykładzie III opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3901 894. Podobnie grupę mezylooksylova lub p-tosylooksylova można wymieniać na grupę metoksylova w reakcji z metanolem w zasadzie, albo na grupę metylosulfonylova w reakcji z metanosulfinianem sodowym. Reakcję wymiany prowadzi się tworząc najpierw sól sodową, to znaczy metanotiolan sodowy, w reakcji z zasadą, taką jak wodorek sodowy, wodorek potasowy, metoksylian sodowy lub etoksylian sodowy.

Jako rozpuszczalnik stosuje się obojętny polarny rozpuszczalnik organiczny, taki jak dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid lub dwumetylosulfotlenek. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się zwykle do temperatury 50–100°C. Wymianę grupy mezyloksylova lub p-tosylooksylova na grupę metoksylova zwykle prowadzi się w metanolu w obecności czwartorzędowej zasady amoniowej.

Powyższy ciąg reakcji ilustruje alkilowanie w pozycji 6 przeprowadzane przed końcowym etapem podstawiania w pozycji 8. Celem sposobu według wynalazku jest odwrócenie kolejności omawianych dwóch etapów, w którym przed alkilowaniem w pozycji 6 przeprowadza się wymianę grupy w pozycji 8.

9-ergoleny zawierające grupę 8-metylosulfinylometylową, które mogą być związkami pośrednimi do wytwarzania związków o wzorze ogólnym 2 zawierającym grupę 8-metylosulfonylometylową, można otrzymać z odpowiednich związków 8-metylotiometylowych, w reakcji z nadjodanem lub podobnym czynnikiem utleniającym, takim jak nadkwas, np. kwas nadbenzoesowy lub nadcotowy, którą to reakcję prowadzi się w temperaturze otoczenia. Zwykle stosuje się rozpuszczalną w wodzie sól 9-ergolenu i wodę jako rozpuszczalnik, oraz obojętne lub kwaśne środowisko reakcji.

Takie 6-n-propylo-, 6-etylo- albo 6-allilo-8-metoksy i/lub metylosulfonylo albo metyloliometylo/-9-ergoleny są związkami o wzorze ogólnym 2. Związki te z kolei można chlorować lub bromować w pozycji 2, stosując sposób podany w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 920 664, otrzymując związki o wzorze 2, w którym R^1 oznacza atom chloru lub bromu i w którym w pozycji 9 znajduje się podwójne wiązanie. Do stosowanych w tym przypadku związków chlorowcujących należy N-chlorosukcynimid, N-chloroacetanilid, N-chloroftalimid, N-chlorocząterochloroftalimid, 1-chlorobenzotriazol, N-chloro-2,6-dwuchloro-4-nitroacetanilid, N-chloro-2,4,6-trójkloroacetanilid i chlorek siufurylu. Chlorek siufurylu stosuje się sam lub razem z eteratem trójkwórkó boru. Dobrym rozpuszczalnikiem w reakcji chlorowcowania N-bromosukcynimidem jest dioksan. W przypadku N-chlorosukcynimidu i większości innych związków z dodatnim atomem chloru, stosuje się jako rozpuszczalnik dwumetyloformamid, natomiast w przypadku chlorku siufurylu jako rozpuszczalniki stosuje się chlorek metylenu, nitrometan lub acetonitryl. Reakcję prowadzi się zwykle w pokojowej temperaturze.

Powyższą reakcję chlorowcowania omawia się tu jako zachodzącą po innych etapach reakcji, jednak można ją także prowadzić przed innymi etapami reakcji. W razie potrzeby, chlorowcowanie można również prowadzić po uwodornieniu.

W sposobie według wynalazku gdy X oznacza atom chloru lub bromu, chlorowcowanie prowadzi się przed alkilowaniem.

Kwas lizergowy, jeden ze stosowanych związków wyjściowych, można także zredukować do kwasu dwuwodorolizergowego, stosując znane w chemii sposoby, takie jak uwodornianie katalityczne w obecności tlenku platyny lub innego odpowiedniego katalizatora, w obojętnym rozpuszczalniku, korzystnie w niższym alkanolu. Po estryfikacji prowadzonej w znany sposób otrzymuje się np. ester metylowy kwasu dwuwodorolizergowego. Grupę 6-metylową można usuwać w opisaney uprzednio reakcji z bromocyjanem i otrzymywać drugorzędową grupę aminową. Grupę aminową można następnie alkilować jodkiem etylu, jodkiem n-propylu lub bromkiem allilu i otrzymywać związek zawierający przy atomie azotu w pozycji 6 grupę etylową, n-propylową lub allilową oraz grupę metoksykarbonylową (estrową) w pozycji 8.

Drugorzędową grupę aminową można także acylować chlorkiem acetylu lub chlorkiem propionylu, w wyniku czego otrzymuje się odpowiedni amid. Reakcję tę prowadzi się w obecności trzeciorzędowej aminy, w pokojowej temperaturze. Po równoczesnej redukcji grupy amidowej przy atomie azotu w pozycji 6 i grupy estrowej w pozycji 8 za pomocą wodoru metalu, takiego jak wodorek litowo-glinowy w czterowodorofuranie w pokojowej temperaturze, otrzymuje się D-6-etylo/ lub n-propylo/-8 β -hydroksymetyloergolinę.

Ponadto, redukcja grupy alkilowej w pozycji 6 za pomocą typowych metod, takich jak katalityczne uwodornienie, prowadzi do otrzymywania związków 6-n-propylowych. Podobnie, związek D-6-etylo/lub n-propylo- albo allilo/-8 β -metoksykarbonylowy można redukować do odpowiedniej pochodnej 8 β -hydroksymetylowej za pomocą wodoru metalu, takiego jak LiAlH₄, albo NaBH(OCH₃)₃ w rozpuszczalniku eterowym, takim jak eter etylowy lub czterowodorofuran, w temperaturze pokojowej, lub takiego jak NaBH₄ w etanolu, w temperaturze wrzenia. Pochodną mezylooksylową otrzymuje się w reakcji estryfikacji grupy hydroksylowego w grupie 8 β -hydroksymetylowej za pomocą chlorku metanosulfonylu. Z pochodnej tej w reakcji z solą metanolu, metanotolu lub kwasu metanosulfonowego otrzymuje się nasycony związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru a R¹ i Y mają wyżej podane znaczenie. Każdą taką pochodną można chlorować lub bromować w pozycji 2, stosując postępowanie opisane w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3920 664. Otrzymuje się wtedy związki o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, przerywana linia oznacza pojedyncze wiązanie a R¹ i Y mają wyżej podane znaczenie. Warunki reakcji są takie same jakie opisano dla wytwarzania odpowiednich 9-ergolenów.

Powyższe związki ergolinowe można także wytwarzać z elimoklawiny, innego łatwo dostępnego związku wyjściowego, w którym redukuje się podwójne wiązanie w pozycji 8, otrzymując D-6-metylo-8 β -hydroksymetyloergolinę. Podobnie jak poprzednio, w takiej samej serii reakcji wymienia się grupę 6-N-metylową na etylową, n-propylową lub allilową, a następnie poprzez przejściowy ester metanosulfonylooksylowy (metanosulfonianowy) wymienia się grupę hydroksymetylową na grupę metoksymetylową, metylosulfonylometylową lub metylotiometylową.

Samą elimoklawinę można także poddawać reakcjom opisanym uprzednio dla estru metylowego kwasu lizergowego, takim jak usuwanie grupy metylowej w pozycji 6 w reakcji z bromocyjanem, usuwanie utworzonej grupy 6-cyjanowej, reakcja powstałej drugorzędowej grupy aminowej z halogenkiem alkilu lub allilu, prowadząca do otrzymania D-6-etylo/lub 6-n-propylo albo 6-allilo/-8-hydroksymetylo-8-ergolenu. W tym przypadku, ponieważ grupa hydroksylowa w grupie hydroksymetylowej jest allilową grupą hydroksylową możliwe jest podstawienie chlorem, który jako atom chloru allilowy daje się łatwo wymienić na grupę metoksylową, metylosulfonylową lub metylotiometylową.

Otrzymuje się wtedy związki o wzorze 2, w którym linia przerywana oznacza podwójne wiązanie w pozycji 8, a Y i R¹ mają wyżej podane znaczenie. Korzystnym środkiem chlorującym dla allilowej grupy hydroksylowej jest mieszanina trójfenylofosfiny i czterochlorku węgla, ale można stosować także inne środki chlorujące, takie jak chlorowodór, bromowodór, chlorowodorek eteru dwuetylowego, trójhalegenek fosforu lub tlenochlorek fosforu (FOCl₃).

W przypadku bardziej reaktywnych czynników chlorujących należy tak dobierać warunki reakcji by unikać tworzenia się niepożądanych produktów ubocznych. Podobnie jak to poprzednio opisano, każdy ze związków o wzorze 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, można otrzymać z odpowiednich związków, w których X oznacza atom wodoru. Chlorowanie lub bromowanie w pozycji 2 może mieć miejsce także w przypadku innych powyższych związków przejściowych, np. takich, które posiadają grupę estrową w pozycji 8. Grupa ta może być później podstawiona grupą metoksymetylową lub metylotiometylową.

Ewentualnie obecne podwójne wiązanie w pozycji 8 lub 9 można redukować i otrzymywać związek nasycony, prowadząc tę reakcję w dowolnym etapie, w tym także i w ostatnim. W procesie redukcji można stosować typowe sposoby, takie np. jak katalityczne uwodornianie w obecności platyny lub palladu. Po redukcji otrzymuje się związki o konfiguracji 8 β .

Jak wynika z przedstawionych powyżej rozważań, każdy z etapów procesu, to znaczy alkilowanie w pozycji 6, podstawianie w pozycji 8, chlorowanie w pozycji 2 lub ewentualne uwodornianie grupy 6-allilowej lub wiązania podwójnego w pozycji 8 albo 9, może być ostatnim etapem

wytwarzania związków o wzorze ogólnym 2. Możliwość prowadzenia procesu w zmienionej kolejności poszczególnych etapów jest oczywista dla fachowców.

W sposobie według wynalazku ostatnim etapem jest jednak alkilowanie. Wszystkie pozostałe reakcje mogą przebiegać przed etapem alkilowania w dowolnej kolejności.

Związki o wzorze ogólnym 2 i ich addycyjne sole z kwasami są białymi krystalicznymi substancjami, dającymi się łatwo rekrytalizować z rozpuszczalników organicznych.

Dowodem użyteczności związków o wzorze ogólnym 2 w leczeniu choroby Parkinsona jest stwierdzenie w teście na uszkodzonych 6-hydroksydopaminą szczurach, że wykazują one działanie wywołujące odruch obracania się (skręcania). W teście tym stosowano szczury z uszkodzonym czarnym nowoprążkowiem, przygotowane w sposób podany przez Ungerstedt'a i Arbutimott'a w Brain Res., 24, 485 (1970). Związki będące agonistami dopaminy powodują, że szczury obracają się w kółko w stronę przeciwną do uszkodzonej. Po okresie opóźnienia, różnym dla różnych związków, notuje się w ciągu 15 minut ilości obrotów. Metanosulfonian D-6-propylo-8 β -metylotiometryloergoliny wykazuje nie tylko bardzo krótkie opóźnienie, wynoszące 6 lub 7 minut, ale wywołuje przeciętnie 105 obrotów u każdego szczura.

Wyniki testowania tego związku i innych pokrewnych związków w teście na odruch obracania się u szczurów, przedstawiono w tablicy 1. Związki rozpuszczono w wodzie i podawano szczurom dootrzewnowo. W kolumnie 1 tablicy podano nazwę związku, w kolumnie 2 wielkości dawki dootrzewnowej w mg/kg, w kolumnie 3 procent testowych zwierząt wykazujących odruch obracania się, w kolumnie 4 opóźnienie działania, w kolumnie 5 czas trwania działania i w kolumnie 6 przeciętną ilość obrotów obserwowaną w ciągu pierwszych 15 minut od zakończenia okresu opóźnienia. Dla porównania podano wyniki testu dla związków znanych (oznaczone gwiazdką). Jak wynika z danych porównawczych, związki te są znacznie mniej korzystne (opóźnienie 30–45 minut), a w niższych dawkach nie działają wcale.

T a b l i c a 1

Nazwa związku	Dawka dootrzewnowa mg/kg	Ilość szczurów z odruchem obracania się w %	Opóźnienie działania w min.	Czas działania w godz.	Przeciętna ilość obrotów na jednego szczura
Metanosulfonian	0,25	100	5–7	24+	86
D-6-n-propylo-8 β - metylotiometrylo- ergoliny	1	100	5–7	24+	105
Metanosulfonian D-6-n-propylo-8 β - metylosulfinylo- metyloergoliny	1	100	7	1	65
Metanosulfonian	0,25	0	—	—	—
D-6-metylo-8 β - metylotiometrylo- ergoliny*	1	50	30–45	2	51
Metanosulfonian 6-metylo-8 β -me- tylometoksyer- goliny*	0,25	0	—	—	0
Maleinian 6-metylo-8 β -me- tylotiometrylo-er- golenu-8*	1	100	—	—	81

Związki o wzorze ogólnym 2 są także użyteczne jako inhibitory prolaktyny i mogą być stosowane w przypadku niewłaściwej laktacji, np. po porodzie i mlekotoku. Związki powyższe są także użyteczne w leczeniu choroby Parkinsona.

W poniżej opisanym teście stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 2 hamują prolaktynę, co jest dowodem ich użyteczności w leczeniu chorób, w przypadku których pożądane jest obniżanie poziomu prolaktyny.

Dorośle szczury płci męskiej, szczepu Sprague-Dawley, o ciężarze około 200 g, przetrzymywano w klimatyzowanym pomieszczeniu o kontrolowanym oświetleniu od godziny 6 rano do 20 wieczorem. Zwierzętom podawano do woli pokarm i wodę. Każdy szczur otrzymywał 2,0 mg rezerpiny w postaci wodnej zawiesiny, drogą iniekcji dootrzewnej, 18 godzin przed podaniem pochodnej ergoliny. Rezerpinę podawano w celu utrzymania jednolicie podwyższonego poziomu prolaktyny. Testowane związki rozpuszczano w 10% etanolu w stężeniu 10 $\mu\text{M}/\text{ml}$, i podawano dootrzewnowo w standardowej dawce 50 $\mu\text{M}/\text{kg}$. Każdy związek podawano grupie 10 szczurów, natomiast kontrolna grupa 10 szczurów otrzymywała tylko równoważną ilość 10% etanolu. Po upływie jednej godziny od podania związku szczury zabijano drogą deksplacji, pobierano po 150 μl surowicy i badano ją na zawartość prolaktyny. Wyniki opracowano statystycznie, stosując test Studenta „t” do obliczania poziomu istotności „p” zmian poziomu prolaktyny.

Różnica między poziomem prolaktyny u testowanych i kontrolnych szczurów, podzielona przez poziom prolaktyny u szczurów kontrolnych, wyraża procent hamowania wydzielania prolaktyny wywołanego podawaniem związków o wzorze ogólnym 2. Wyniki doświadczeń zestawiono w tabeli 2. W kolumnie 1 podano nazwę związku, w kolumnie 2 poziom prolaktyny dla każdej grupy szczurów, w kolumnie 3 procent hamowania prolaktyny, oraz w kolumnie 4 poziom istotności. Podane wyniki pochodzą z trzech odrębnych doświadczeń, w każdym z których stosowano własną próbę kontrolną.

T a b l i c a 2

Nazwa związku	Poziom prolaktyny w surowicy w mg/ml	Hamowanie prolaktyny w surowicy w %	Poziom istotności „P”
Doświadczenie 1			
Próba kontrolna	30,4 $\pm$ 3,4	—	—
Metanosulfonian D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergoliny	1,6 $\pm$ 0,4	95	<0,001
Doświadczenie 2			
Próba kontrolna	42,3 $\pm$ 7,3	—	—
Metanosulfonian D-6-n-propylo-8 β -metylosulfinyloergoliny	3,3 $\pm$ 0,1	92	<0,001

Na podstawie krzywych zależności działania od wielkości dawki stwierdzono, że metanosulfonian D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergoliny jest około 100 razy silniejszym inhibitorem prolaktyny oraz działa 30 razy silniej w teście na odruch obracania się u uszkodzonych 6-hydroksydopaminą szczurów niż jego analog D-6-metylowy.

Dla porównania przeprowadzono identyczny test, badając związki znane. Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli 3, są one znacznie mniej korzystne, gdyż hamowanie prolaktyny w surowicy jest w przypadku tych znanych związków znacznie niższe.

T a b l i c a 3

Badany znany związek	Poziom prolaktyny w surowicy w $\mu\text{g/kg}$	Hamowanie prolaktyny w surowicy w %	Poziom istotności „P”
Metanosulfonian D-6-metylo-8 β -metylotiometyloergoliny	50	58	<0,01
6-metylo-8 β -metylotiometyloergolen-9	50	63	<0,01
Metanosulfonian 6-metylo-8 β -metylo-metoksyergoliny	50	49	<0,02
Metanosulfonian 6-metylo-8 β -metylo-metoksyergolenu-9	50	12	<0,03
Maleinian 6-metylo-8 β -metylotiometyloergolenu-8	5	55	—

Ponadto związki o wzorze ogólnym 2, a zwłaszcza D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergolina i jej analogi Δ^8 i Δ^9 są wyjątkowo silnymi inhibitorami trytylowanej dopaminy o wysokim powinowactwie wiązania się z receptorami dopaminy, obecnymi w błonach prążkowania mózgu bydłęcego (patrz Bymaster i Wong, Fed. Proc., 36, 1006 /1977/) i tym samym mogą być użyteczne w leczeniu parkinsonizmu. W tabelicy 4 podano wyniki oznaczeń siły hamowania dla jednego ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jak i znanych. W kolumnie 1 podano nazwę związku, a w kolumnie 2 stężenie K_i inhibitora (w nanomolach), potrzebne do spowolnienia reakcji do połowy pierwotnej szybkości.

Jak wynika z danych przedstawionych w tabelicy 4, związek wytwarzany sposobem według wynalazku jest znacznie korzystniejszy od związków znanych, w których przypadku ilości, które trzeba użyć dla uzyskaniażądanego efektu są znacznie większe.

T a b l i c a 4

Nazwa związku	K_i (nM)
Metanosulfonian D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergoliny	3 ± 1
Znane związki	
Metanosulfonian D-6-metylo-8 β -metylotiometyloergoliny	22
Metanosulfonian D-6-metylo-8 β -metoksymetyloergoliny	75
D-6-metylo-8 β -metylotiometylo-9-ergolen	6
Metanosulfonian D-2-chloro-6-metylo-8 β -metylotiometyloergoliny	6

Związki o wzorze ogólnym 2, zwłaszcza D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergolina, są niespodziewanie agonistami a nie antagonistami serotoniny, jak większość ergolenów i ergolin.

Związki o wzorze ogólnym 2, to znaczy ergolinę, 8-ergolen, 9-ergolen lub ich dopuszczalne w farmacji addycyjne sole z kwasami podaje się pacjentom cierpiącym na chorobę Parkinsona albo w razie potrzeby obniżenia poziomu prolaktyny lub w innych celach farmakologicznych, w dawce 0,01–15 mg/kg ciężaru ciała ssaka. Dla D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergoliny stosuje się wielkość dawki wynoszącą 0,01–0,5 mg. Korzystne jest podawanie doustne. W przypadku podawania pozajelitowego, korzystne jest podawanie podskórne odpowiedniego preparatu farmaceutycznego sporządzonego w znany fachowcom sposób. Również skuteczne jest inne podawanie pozajelitowe, takie jak dootrzewnowe, domięśniowe lub dożylnie. W przypadku podawania dożylnego lub domięśniowego stosuje się zwłaszcza rozpuszczalne w wodzie, dopuszczalne w farmacji sole. Do podawania doustnego, związek o wzorze 2, w postaci zarówno wolnej zasady jak i soli, można mieszać z typowym nośnikiem farmaceutycznym i umieszczać w teleskopowych żelatynowych kapsułkach lub sporządzać tabletki.

Przykład I. Wytwarzanie D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergoliny.

Prowadzi się reakcję alkilowania, stosując 315 mg D-8 β -metylotiometyloergoliny, 0,12 ml jodku n-propylu, 275 mg węglanu potasowego i 10 ml dwumetyloformamidu. Reakcję prowadzi się w pokojowej temperaturze pod azotem, w ciągu około 22,5 godzin. Po izolacji i oczyszczeniu produktu otrzymuje się D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergolinę, którą przekształca się w metanosulfonian. Otrzymuje się 250 mg metanosulfonianu D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergoliny o temperaturze topnienia 259–262°C (z rozkładem).

Przykład II. Wytwarzanie D-6-n-propylo-8 β -metylosulfinylometyloergoliny.

Do roztworu 1,2 g metanosulfonianu D-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergoliny w 100 ml wody dodaje się roztwór 685 mg nadjodanu sodowego w 25 ml wody i całość miesza się w ciągu 17 godzin w pokojowej temperaturze. Mieszaninę rozcieńcza się wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje mieszaniną chloroformu i izopropanolu. Ekstrakt organiczny przemywa się nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się we wrzącym metanolu do którego dodano 0,2 ml kwasu metanosulfonowego a następnie ochładza do pokojowej temperatury i rozcieńcza równą objętością eteru etylowego. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 100 ml wrzącego acetonu. Roztwór acetonowy sączy się, ochładza. Otrzymuje się krystaliczny metanosulfonian D-6-n-propylo-8 β -metylosulfinylometyloergoliny o temperaturze topnienia 200–209°C (z rozkładem).

Analiza elementarna:

obliczono: C-56,31, H-7,09, N-6,57, S-15,03%;

znaleziono: C-56,09, H-6,85, N-6,41, S-14,86%.

Stosując typowe postępowanie otrzymuje się odpowiednią wolną zasadę o temperaturze topnienia 173–175°C (z rozkładem).

Przykład III. Wytwarzanie D-2-chloro-6-n-propylo-8 β -metylosulfonylometyloergoliny.

Do roztworu 665 mg (3,3 milimola) 85% kwasu m-chloronadbenzoesowego w 25 ml chloroformu dodaje się jednorazowo roztwór 1,05 g (3,0 milimola) D-2-chloro-6-n-propylo-8 β -metylotiometyloergoliny i 0,20 ml (3,1 milimola) kwasu metanosulfonowego w 50 ml metanolu. Całość miesza się w ciągu 30 minut pod azotem a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność praktycznie tylko jednej substancji. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i sączy przez 50 g tlenku glinu a następnie przez florosil. Florosil przemywa się 2–4% roztworem metanolu w chloroformie. Połączone roztwory rozcieńcza się eterem etylowym, w wyniku czego krystalizuje produkt. Otrzymuje się 250 mg D-2-chloro-6-n-propylo-8 β -metylosulfinylometyloergoliny o temperaturze topnienia 142–150°C.

Analiza elementarna:

obliczono: C-62,53, H-6,91, N-7,68, Cl-9,71, S-8,79%;

znaleziono: C-62,66, H-6,73, N-7,50, Cl-9,88, S-9,01%.

Do roztworu 295 mg (1,5 milimola) kwasu m-chloronadbenzoesowego w 25 ml chloroformu dodaje się jednorazowo roztwór 0,49 g (1,3 milimola) D-2-chloro-6-n-propylo-8 β -metylosulfi-

nylometyloergoliny i 0,10 ml (1,5 milimola) kwasu metanosulfonowego w 50 ml metanolu. Całość miesza się pod azotem w ciągu 30 minut a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność praktycznie tylko jednej substancji. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i sączy przez 50 g tlenku glinu a następnie przez florisil. Roztwór rozcieńcza się eterem etylowym i otrzymuje 275 mg krystalicznej D-2-chloro-6-n-propylo-8 β -metylosulfonylometyloergoliny o temperaturze topnienia 212–215°C (z rozkładem).

Analiza elementarna:

obliczono: C-59,91, H-6,62, N-7,35, S-8,42, Cl-9,31%;

znaleziono: C-59,63, H-6,34, N-7,14, S-8,32, Cl-9,38%.

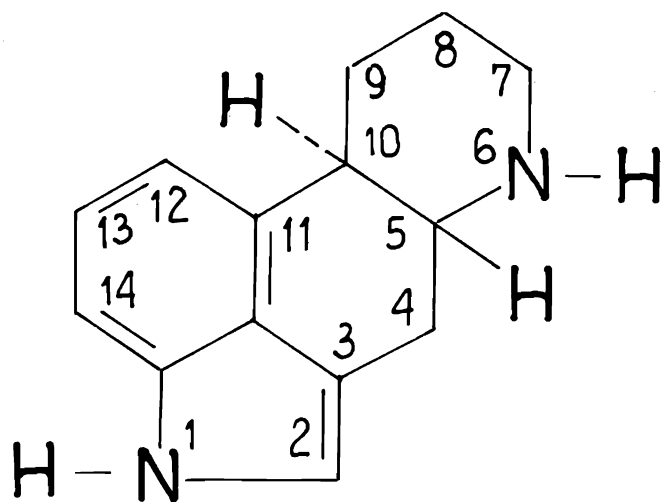
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 8-metyloergoliny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza grupę etylową, n-propylową lub allilową, Y oznacza atom tlenu, atom siarki lub grupę SO₂, X oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, a przerywana linia oznacza ewentualnie obecne wiązanie podwójne, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X, Y i linia przerywana mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem alkilującym o wzorze R¹-X¹, w którym X¹ oznacza atom chlorowca, a R¹ ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze 20–50°C i w obecności zasady, po czym ewentualnie powstały związek o wzorze 2 przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól z kwasem.

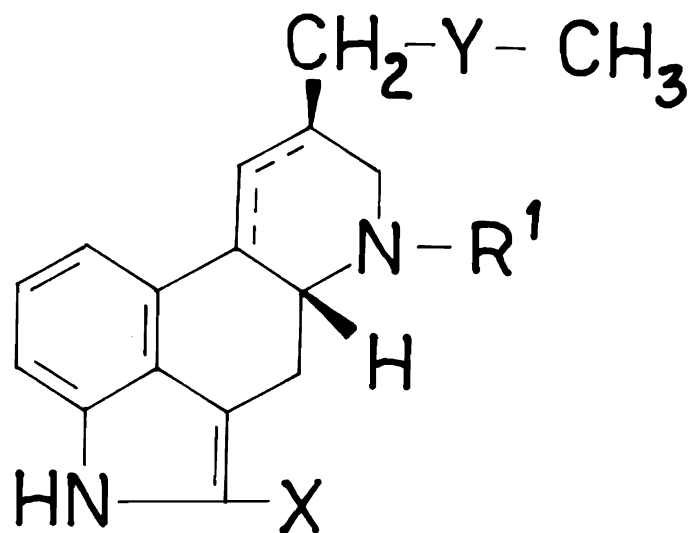
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że D-8 β -metylomerkaptometyloergolinę poddaje się reakcji z jodkiem n-propylu.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 8-metyloergoliny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza grupę etylową, n-propylową lub allilową, Y oznacza grupę SO₂, X oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, a przerywana linia oznacza ewentualnie obecne wiązanie podwójne, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza atom siarki, a Y i linia przerywana mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem alkilującym o wzorze R¹-X¹, w którym X¹ oznacza atom chlorowca, a R¹ ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze 20–50°C i w obecności zasady, a następnie powstały związek utlenia się, po czym ewentualnie powstały związek o wzorze 2 przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól z kwasem.

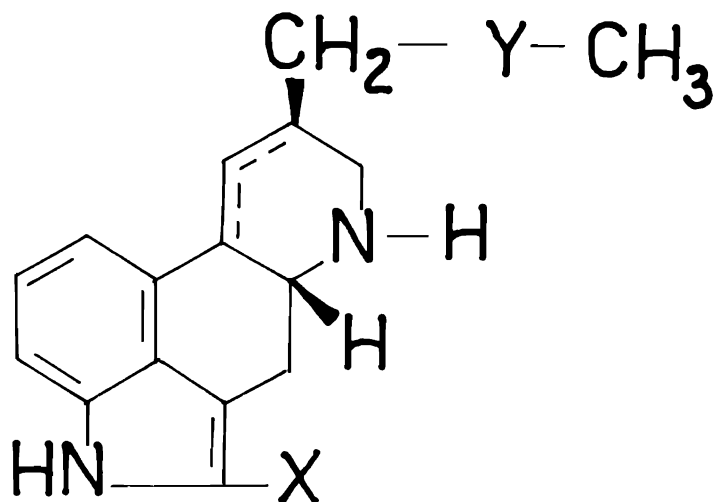
120 849



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3