

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

102198



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.12.75 (P. 185225)

Pierwszeństwo: 06.12.74
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 09.10.76

Opis patentowy opublikowano: 17.09.1979

Int. Cl.²
C07D 457/04
C07D 519/02

Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania nowej pochodnej 6-metylo-8-metyloergoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej pochodnej 6-metylo-8-metyloergoliny o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę o wzorze CH_2SOCH_3 oraz jej nietoksycznych farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Nowe pochodne są inhibitorami prolaktyny.

Związki farmakologicznie czynne pochodzące z zatrutego sporyszu ziarna, nazywane ogólnie alkaloidami sporyszu są od dawna znane. Alkaloidy sporyszu posiadają szeroki zakres cennych właściwości fizjologicznych. Niemal wszystkie alkaloidy sporyszu i ich pochodne posiadają ten sam ogólny układ tetracykliczny o wzorze 1.

Alkaloidy sporyszu zawierające powyższy układ pierścieni zalicza się zwykle do jednej z dwu grup, jak amidy D-6-metylo-8-karboksy- Δ^9 -ergoliny /kwas lizergowy/ oraz pochodne D-6-metylo-8-metylo- Δ^9 -ergoliny albo D-6-metylo-8- Δ^9 -ergoliny /klawiny/.

Typowe dla związków z grupy klawiny jest to, że posiadają one pewien stopień aktywności jako inhibitory prolaktyny. Ze względu na tę wyjątkową aktywność, związki te są użyteczne w leczeniu stanów, w których wydzielanie prolaktyny daje niepożądany skutek.

Wytworzono ostatnio liczne półsyntetyczne pochodne alkaloidów sporyszu z grupy klawiny, które posiadają użyteczne właściwości. Na przykład Comerino i współpracownicy otrzymali i przebadali liczne 8-acyloaminometyloergoliny, co opisano w

2

opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3238211. Erich i współpracownicy wytworzyli różne 8-acyloksymetyloergoliny o silnym działaniu wywołującym skurcze macicy. Arcamone i współpracownicy uzyskali szereg pochodnych ergoliny, jak pochodne 8-acyloaminometyloergoliny, opisane w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3324133.

5 Z polskiego opisu patentowego nr 95634 znane są pewne 6-metylo-8-cyjanometyloergoliny posiadające aktywność jako inhibitory prolaktyny.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe alkaloidy sporyszu z grupy klawiny, takie jak 6-metylo-8- γ -2-metylosulfinyloetylo/ergolina oraz jej 15 nietoksyczne, farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Nowe pochodne są inhibitorami prolaktyny, przy czym ich właściwości są korzystniejsze od właściwości związków znanych o zbliżonej strukturze.

20 Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 3, w którym Q oznacza łatwą do odszczepienia i zastąpienia grupę, korzystnie atom chloru poddaje się reakcji z dwumetylosulfotlenkiem w obecności mocnej zasady, niewodnego 25 rozpuszczalnika i w temperaturze od temperatury pokojowej do 80°C.

Ponieważ nowa pochodna ergoliny o wzorze 2 posiada podstawnik w pozycji 8 β , co uwidoczniło 30 za pomocą linii ciągłej pomiędzy atomem węgla w położeniu 8 układu pierścieni ergoliny, a grupą

—CH₂R, oznaczenie β będzie pomijane w stosowanych dalej nazwach nowych związków. Znaczy to, że każdy związek o wzorze 2 posiada w pozycji 8 podstawioną grupę metylową.

Związek o wzorze 2 można na ogół otrzymywać w znanych procesach. Związki wyjściowe do wytwarzania nowych ergolin są związkami znanymi, które można łatwo otrzymać znanymi sposobami.

Pochodną 6-metylo-8-metyloergoliny o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się na drodze reakcji ergoliny o wzorze 3 posiadającej w pozycji 8 podstawioną grupę metylową, w której podstawnik jest łatwą do odszczepienia i zastąpienia grupą z nukleofilowym karboanionem pochodzącym od dwumetylosulfotlenku. Łatwą do odszczepienia i zastąpienia grupą jest grupa, która łatwo daje się zastąpić w reakcji z odczynnikami nukleofilowymi. Takie łatwo dające się podstawić grupy są dobrze znane. Są nimi na przykład atomy chlorowca takie jak jod, brom albo chlor, jak również pewne grupy estrowe, zwłaszcza metanosulfonyloksylowe albo p-toluenosulfonyloksylowe.

Typowymi ergolinami wyjściowymi posiadającymi łatwą do zastąpienia grupę przyłączoną do podstawnika metylowego w pozycji 8 są D-6-metylo-8-bromometyloergolina, D-6-metylo-8-chlorometyloergolina, D-6-metylo-8-jodometyloergolina, D-6-metylo-8-metylosulfonyloksymetyloergolina i D-6-metylo-8-/p-toluenosulfonyloksy/-metyloergolina. Takie odpowiednio podstawione pochodne ergoliny są dobrze znane i łatwe do wytworzenia. D-6-metylo-8-chlorometyloergolinę można na przykład wytworzyć sposobem przedstawionym przez Semomsky'ego i współpracowników, w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3732231.

Na odpowiednią pochodną ergoliny działa się karboanionem wytworzonym w reakcji dwumetylosulfotlenku z mocną zasadą, w wyniku czego następuje odszczepienie łatwo dającej się zastąpić grupy i wprowadzenie podstawnika takiego jak grupa o wzorze —CH₂SOCH₃. Karboanion dwumetylosulfotlenku jest dobrze znaną reaktywną pochodną i można go otrzymać w reakcji dwumetylosulfotlenku z którąkolwiek z mocnych zasad, takich jak wodorek sodu, n-butylohit, metanolan litu albo dwuizopropylamidek litu.

Reakcję odpowiednio podstawionej ergoliny, na przykład 6-metylo-8-bromometyloergoliny z karboanionem dwumetylosulfotlenku prowadzi się na ogół w rozpuszczalniku niewodnym. Typowymi rozpuszczalnikami stosowanymi zazwyczaj w takich reakcjach wymiany są eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan i rozpuszczalniki podobne. Reakcję prowadzi się na ogół w temperaturze od —70° do 100°C, przy czym przebiega ona całkowicie w czasie 1—30 godzin. Produkt reakcji można wyodrębnić w postaci wolnej zasady albo soli addycyjnej z kwasem przez doprowadzenie pH do odpowiedniej wartości.

Na przykład alkaliczną mieszaninę reakcyjną można rozcieńczyć wodą i nierozpuszczalny w wodzie produkt wyekstrahować dowolnym z niemieszających się z wodą rozpuszczalników organicznych, jak eter etylowy, octan etylu albo chloro-

form. Po odparowaniu rozpuszczalnika organicznego otrzymuje się nowy związek o wzorze 2 w postaci wolnej zasady, którą następnie, w razie potrzeby można oczyścić ogólnie znanymi metodami jak rekrytalizacja, chromatografia lub tworzenie soli.

Związek o wzorze 2 występuje zwykle w postaci białego krystalicznego ciała stałego. Tworzy on łatwo nietoksyczne, farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Stosowanymi zazwyczaj kwasami nieorganicznymi są kwasy mineralne, takie jak chlorowodorowy, siarkowy, fosforowy, bromowodorowy, jodowodorowy, azotowy i kwasy pokrewne. Sole można też otrzymać w reakcji pochodnej alkaloidu sporyszu z kwasem organicznym takim jak metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy, n-masłowy, izomasłowy, malonowy, benzoesowy, maleinowy, bursztynowy, fenyllooctowy i p-hydroksyfenyllooctowy.

Ogólnie, sole addycyjne ergoliny o wzorze 2 z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami, wytwarza się znanymi sposobami jak reakcja ergoliny z kwasem o równoważną ilość kwasu, ewentualnie z jego nadmiarem. Reakcję prowadzi się zwykle w rozpuszczalniku, takim jak eter etylowy, octan etylu, czterowodorofuran itp. Sól addycyjną z kwasem można także otrzymać w inny sposób przez odpowiednie uregulowanie wartości pH mieszaniny reakcyjnej dodatkiem odpowiedniego kwasu i wyizolowania z niej odpowiedniej soli.

Nowe związki znajdują zastosowanie jako inhibitory prolaktyny. Hamowanie wydzielania prolaktyny przez związek o wzorze 2 stwierdzono na podstawie następującego doświadczenia. Do prób użyto dorosłe męskie osobniki szczura rasy Sprague-Dawley o wadze około 200 gramów. Wszystkie szczury przebywały w klimatyzowanym pomieszczeniu z kontrolowanym oświetleniem /światło paliło się w godzinach 6—20/ i otrzymywały pożywienie i wodę do syta.

W każdym doświadczeniu szczury zabijano przez odcięcie głowy i pobierano próbki 150 μl surowicy dla oznaczenia prolaktyny. Każdemu szczurowi samcowi wstrzykiwano dootrzewnowo 2,0 mg rezerpiny w postaci wodnej zawiesiny na 18 godzin przed podaniem pochodnej ergoliny. Rezerpinę podawano celem utrzymania jednolite podwyższonych poziomów prolaktyny. Badany związek rozpuszczono w 10% etanolu w stężeniu 10 μg/ml i wstrzykiwano dootrzewnowo w stałych dawkach po 50 μg/kg.

Każdy związek podawano grupie 10 szczurów, a grupa kontrolna zawierająca 10 świeżych samców otrzymywała równoważne ilości 10% etanolu. W godzinę po podaniu wszystkie szczury uśmiercono przez odcięcie głowy, po czym zbierano surowicę i oznaczano prolaktynę wyżej opisanym sposobem.

Różnica między poziomem prolaktyny u szczurów, którym podano pochodną ergoliny a poziomem prolaktyny u szczurów grupy kontrolnej, podzielona przez poziom prolaktyny u szczurów grupy kontrolnej daje procent zahamowania wydzielania prolaktyny, przez związek o wzorze 2. W zamieszczonych niżej tablicy podano procent zahamo-

wania wydzielania prolaktyny dla wytwarzanej sposobem według wynalazku 6-metylo-8- β -2-metylo-sulfinyloetylo/ergoliny stosowanej w dawce 10 μ g/szczura.

Dla porównania, w tablicy tej przedstawiono również aktywność związków wyjściowych /związki B i C/, związków o zbliżonej budowie znanych z opisu patentowego nr 95634 /związki D i E/ a także pochodnej 2-bromo-LSB /związek F/, która jest związkiem o analogicznej budowie z Δ^6 -pochodnymi przedstawionymi w opisach patentowych nr 82562 i 86655.

Tablica

Związek	% zahamowania prolaktyny
/A/ D-6-metylo-8- β -2-metylosulfinyloetylo/ergolina	65
/B/ D-6-metylo-8-chlorometyloergolina	45
/C/ D-6-metylo-8- β -p-toluenosulfonyloksymetylo/ergolina	45
/D/ 2-bromo-6-metylo-8-cyjanometyloergolina	53
/E/ 2-chloro-6-metylo-8-cyjanometyloergolina	54
/F/ 2-bromo-LSB	15*)

*) Badane związki stosowano w dawkach wynoszących 10 μ g/szczura, z wyjątkiem związku F, który stosowano w dawce wynoszącej 50 μ g/szczura.

Z porównania danych przedstawionych w tablicy widać, że nowa pochodna wytwarzana sposobem według wynalazku ma korzystniejsze właściwości niż związki znane o analogicznej budowie.

Związki o wzorze 2 hamują wydzielanie prolaktyny w ilości 10 μ g/szczura, ale w ilościach większych /100 μ g—1 mg/ wykazują silniejsze działanie.

Jako inhibitory prolaktyny nowe związki stosuje się przy niewłaściwej laktacji jak niepożądana laktacja poporodowa i mlekokot. Ponadto mogą one być stosowane w leczeniu zależnych od prolaktyny gruczolakoraków i związanych z wydzielaniem prolaktyny guzów przysadkowych, jak również zaburzeń jak zespół Forben-Allbrighta, zespół Chiari-Frommela przerost sutków u mężczyzn oraz przerost sutków u mężczyzn powstały w wyniku steroidu estrogennego przy przerście prostaty, choroba tkanki włóknistej piersi, w zapobiegawczym leczeniu raka piersi i leczeniu rozrostu piersi spowodowanego podawaniem leków psychotropowych, na przykład tuorazyny, a także przy samoczynnym przerście prostaty.

Nowy związek o wzorze 2 oraz jego farmaceutycznie dopuszczalne sole można podawać pacjentom celem zahamowania wydzielania prolaktyny. Aktywny związek można przygotować w postaci odpowiednich preparatów i podawać choremu po-

zajelitowo albo doustnie w ilościach około 0,01—10 mg/kg wagi ciała jeden do czterech razy dziennie.

Nowe związki nadają się szczególnie do podawania doustnego korzystnie w postaci tabletek, zawieszin lub kapsulek. Przy podawaniu pozajelitowym nowe związki przygotowuje się w postaci odpowiedniej do wstrzykiwania podskórnego, dożylnego i domięśniowego. Preparaty zawierające związki o wzorze 2 otrzymuje się w standardowych procesach stosując zwykle rozcieńczalniki, rozczynniki i nośniki takie jak skrobie, laktoza, talk, stearynian magnezu albo inne dodatki powszechnie stosowane w farmacji.

Przykład I. Roztwór 2,4 g wodoru sodu w 60 ml dwumetylosulfotlenku miesza się w atmosferze azotu i ogrzewa w temperaturze 80°C przez 30 minut. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do około 25°C i dodaje wkraplając przez ponad 60 minut zawieszinę 1,44 g D-6-metylo-8-chlorometyloergoliny w 100 ml dwumetylosulfotlenku.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze azotu, w temperaturze otoczenia przez trzy i pół godziny, po czym chłodzi się ją do temperatury 5°C na łaźni zawierającej wodę z lodem i dodaje 100 ml wody. Wodny roztwór mieszaniny reakcyjnej ekstrahuje się dwuchlorometanem, połączone ekstrakty organiczne przemycia się wodą, suszy i usuwa rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, uzyskując pianę. Pianę tę rekrytalizuje się w etanolu otrzymując 1,30 g D-6-metylo-8- β -2-metylosulfinyloetylo/ergoliny o temperaturze topnienia 203—205°C.

Wyniki analizy dla $C_{19}H_{23}N_2O_4S_2$

obliczono: C—68,32; H—7,64; N—8,85; S—10,13; znaleziono C—55,08; H—7,10; N—6,62; S—15,25.

Przykład II. Roztwór 410 mg D-6-metylo-8- β -2-metylosulfinyloetylo/ergoliny, otrzymany sposobem opisanym w przykładzie I, w 75 ml czterowodorofuranu miesza się dodając jednocześnie 0,10 ml kwasu metanosulfonowego w 10 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną filtruje się rekrytalizuje z mieszaniny metanolu i czterowodorofuranu i suszy otrzymując 340 mg metanosulfonianu D-6-metylo-8- β -2-metylosulfinyloetylo/ergoliny w postaci krystalicznego ciała stałego, o temperaturze topnienia 224—225°C (z rozkładem).

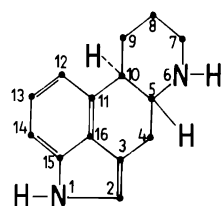
Wyniki analizy dla $C_{19}H_{23}N_2O_4S_2$

obliczono: C—55,31; H—6,84; N—6,79; S—15,54; znaleziono: C—55,08; H—7,10; N—6,62; S—15,25.

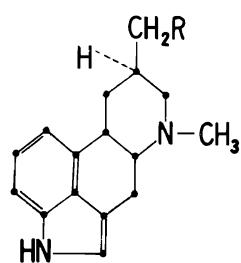
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowej pochodnej 6-metylo-8-metyloergoliny o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę o wzorze $-CH_2SOCH_3$, oraz jej nietoksycznych, farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym Q oznacza atom chloru, poddaje się reakcji z dwumetylosulfotlenkiem w obecności mocnej zasady, niewodnego rozpuszczalnika i w temperaturze od temperatury pokojowej do 80°C.

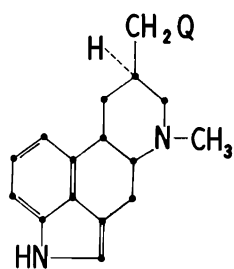
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako mocną zasadę stosuje się wodorek sodu.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3