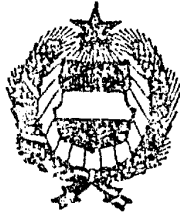


(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
196201 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 D 457/02
A 61 K 31/48

(22) A bejelentés napja: 87.06.24. (21) 2871/87
A bejelentés elsőbbsége:
(33) GB
(32) 86.06.25.
(31) (86 15471)

(41) (42) Közzététel napja: 88.03.28.
(45) A leírás megjelent: 89. 12. 12.



Feltaláló(k): (72)

TEMPERILLI Aldemio, Milánó, BRAMBILLA Enzo, Mariano Comense, GOBBINI Mauro, Sesto Calende, CERVINI Maria Antonietta, Cancano al Campo, IT.

Szabadalmas: (73)

Farnitalia Carlo Erba S. p. A., Milánó, IT.

(54)

ELJÁRÁS TERC-BUTIL-ERGOLIN SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

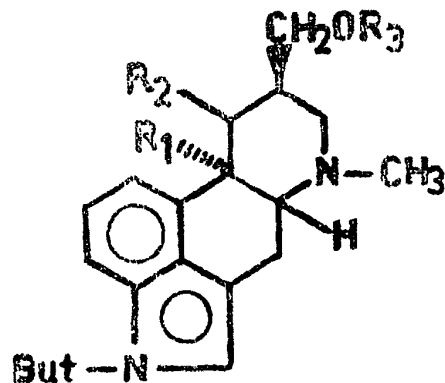
A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű tere-butyl-ergolin-észterek — a képletben: But jelentése tere-butylcsoport, R₁ jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport, R₂ jelentése hidrogénatom, vagy R₁ és R₂ együtt kémiai kötést reprezentál, és R₃ jelentése hidrogénatom, adott esetben halogénatommal helyettesített nikotinoilcsoport vagy 1-oxo-2-ciklopentén-3-ilcsoport — előállítására. Az eljárás lényege, hogy

(1) lizergint tere-butanollal reagáltatunk trifluor-ecetsav-anhidridben, majd

(2) kívánt esetben a kapott, R₁ és R₂ helyén együttesen kémiai kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületet R₂ helyén hidrogénatomot és R₁ helyén hidrogénatomot vagy metoxycsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté redukáljuk, és

(3) kívánt esetben a kapott, R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet R₃ helyén adott esetben halogénatommal helyettesített nikotinoil- vagy 1-oxo-2-ciklopentén-3-ilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté acilezzük, illetve éterezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek a központi idegrendszerre hatnak, így elégtelen agyműködés és öregkori tébolyodottság kezelésére használhatók.



A találmány tárgya eljárás új terc-butil-ergolin-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az ergolinok 1-alkilezése úgy hajtható végre, hogy nem-alkilezett ergolinokat alkil-halogenidekkel reagáltatnak cseppfolyós ammóniában erős bázis, például kálium-amid jelenlétében (lásd Troxler, F. és Hofmann, A.: *Helv. Chim. Acta*, 40, 2160 (1957)). Ennek az alkilezésnek a hatékonysága jó primer alkil-halogenidek esetében, de lényegesen csökken szekunder alkil-halogenideknél. A tercier alkil-halogenidek egyáltalán nem lépnek reakcióba, hanem elimináció útján a rokon olefinek keletkeznek.

Felismertük, hogy meglepő módon az (I) általános képletű terc-butil-ergolin-származékok — a képletben

But terc-butils csoportot jelent,
R₁ jelentése hidrogénatom, vagy metoxicsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, vagy

R₁ és R₂ együtt kémiai kötést reprezentál, és

R₃ jelentése hidrogénatom, adott esetben halogénatommal helyettesített nikotinoils csoport vagy 1-oxo-2-ciklopentén-3-il-csoport — előállíthatók terc-butanollal használva trifluor-ecetsav-anhidridben, mely körülmények között sokkal inkább az lenne várható, hogy az ergolingyűrű 2-helyzetében vagy az aromás gyűrűben elektrofil kapcsolódás menjen végbe.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű ergolin-származékok előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy

(1) lizergint terc-butanollal reagáltatunk trifluor-ecetsav-anhidridben,

(2) kívánt esetben a kapott, R₁ és R₂ helyén együttesen kémiai kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületet R₂ helyén hidrogénatomot és R₁ helyén hidrogénatomot vagy metoxicsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté redukáljuk és

(3) kívánt esetben a kapott, R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet R₃ helyén adott esetben halogénatommal helyettesített nikotinoil- vagy 1-oxo-2-ciklopentén-3-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk, acilezzük, illetve éterezzük.

Miként az a reakcióvázlatból kitűnik, a (II) képletű lizergint az ergolinváz 1-helyzetében úgy terc-butilezhetjük, hogy terc-butanollal reagáltatjuk trifluor-ecetsav-anhidridben, előnyösen szobahőmérsékleten 70—90 óras reakcióidővel.

Az így kapott, R₁ és R₂ helyén együttesen kémiai kötést és R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ia) képletű terc-butil-lizergint ezután a megfelelő 10-metoxi-származékká alakíthatjuk az 1244145. számú nagy-britanniai közrebocsátási iratból ismert módszerrel vagy a megfelelő dihidro-származékká redukálhatjuk hidrogéngázzal nemesfém jelenlétében végzett redukálás útján. Az (Ia) képletű terc-butil-lizergin átalakítását véggezhetjük, tehát metanollal fény és egy sav jelenlétében végzett reagáltatás útján. Előnyösen a fényforrás ibolyántúli fényt sugárzó forrás és a sav kénsv.

Az R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek R₃ helyén hidrogén-

atomtól eltérő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók szokványos kémiai reakciókban. Így például a 17-helyzetű hidroxils csoport észterezését általában úgy hajthatjuk végre, hogy adott esetben helyettesített nikotinsavból képzett anhidridet vagy savkloridot használunk reakciópartnerként, adott esetben egy tercier amin, például piridin vagy trietil-amin jelenlétében, a 3228943. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásunkban ismertetett módon. Az éterezést végrehajthatjuk úgy, hogy az (Ia) képletű vegyület tozilészterét nátriumsó formájú 1,3-dikarbonilvegyülettel, közelebbről 1,3-ciklopentán-dion-nátriumsóval reagáltatjuk hexametilfoszforsav-triamidban a 4382940. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásunkban ismertetett módon.

Azt találtuk, hogy az ergolinváz 1-helyzetében a terc-butils csoport jelenléte előnyös a metils csoport (lásd a 3879554. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásunkat) jelenlétéhez képest, mint ez kitűnik az elektroencefalográfiai (EEG) vizsgálatokból, amelyek során megnövekedett és hosszan tartó változások észlelhetők a kortikoid aktivitásban. Ezek a változások a következő kóros állapotok klinikai kezelésére való alkalmazhatóságot valószínűsítik: diffúz agyi érelmeszesedés, tranzien agyi ischémia, továbbá korai szenilitással, szenilitással és aggkorral járó elváltozási szindrómák (Buonamici, M., Young, G. A. és Khazan: „Effects of acute Δ^9 -THC administration on EEG and EEG power spectra in the rat”, *Neuropharmacology*, 21, 825—829 (1982)). Ennél a tesztnél a kísérleti vegyületek 8-8 patkányból álló kísérleti csoportnak orálsan 5, 10 vagy 20 mg/kg dózissal adagoljuk. Az (I) általános képletű vegyületek orális orientatív akut toxicitása (LD₅₀) nagyobb, mint 800 mg/kg.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek tehát felhasználhatók az elégtelen agyműködés és öregkori tébolyodottság, különösen ezek korai stádiumban való kezelésére. Az erre a célra alkalmazott dózis természetesen a konkrét esetben alkalmazott vegyülettől, a beadás módjától és a kívánt kezeléstől függően változhat. Általában azonban kielégítő eredményeket kapunk napi 0,01—50 mg/testsúlykg dózissal, célszerűen napi 2—4 alkalommal történő beadás vagy nyújtott hatású készítmény formájában történő beadás mellett. Nagyobb emlősök esetén a teljes napi dózis 1—100 mg, például 10—90 mg lehet és az orális beadásra alkalmas dóziségség 0,2—50 mg hatóanyagot tartalmazhat szilárd vagy folyékony, gyógyszeratilag elfogadható hordozó- és/vagy segédanyaggal együtt.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyös vegyületnek tartjuk az 1-(terc-butil)-metoxi-6-metil-8 β -(hidroximetil)-ergolint, 1-(terc-butil)-10-metoxi-6-metil-8 β -(5-bróm-3-piridin-karboximetil)-ergolint és az 1-(terc-butil)-10-metoxi-6-metil-8 β -(1-oxo-2-ciklopentén-3-il-oximetil)-ergolint.

A találmány tárgyát képezi tehát egy olyan eljárás is gyógyászati készítmények előállítására, amelynek során valamely (I) általános képletű terc-butil-ergolin-származékot a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy se-

gédanyagokkal összekerve ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. Az ilyen készítmények például oldatok vagy tabletták lehetnek. Ezeket a készítményeket analóg módon lehet alkalmazni, mint a korábban említett indikációkkal alkalmazott standard készítményeket.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani:

1. példa

1-(*terc-Butil*)-9,10-didehidro-6-metil-8 β -(*hidroxi-metil*)-ergolin

8g lizergin és 150 ml *terc*-butanol keverékéhez igen intenzív keverés közben hozzáadunk 200 ml trifluor-ecetsav-anhidridet cseppeként. Az így kapott oldatot 90 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd bepároljuk. A maradékot vízben feloldjuk, a vizes oldatot ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 6 g mennyiségben a 181–183 °C olvadáspont cím szerinti vegyületet kapjuk.

2. példa

1-(*terc-Butil*)-10-metoxi-6-metil-8 β -(*hidroxi-metil*)-ergolin

Pyrex-edényben 6 g az 1. példában ismertetett módon előállított 1-(*terc-butil*)-9,10-didehidro-6-metil-8 β -(*hidroxi-metil*)-ergolin 500 ml metanol és 5 ml kénsav elegyével készült oldatát 20 °C-on Hanau PL 321 típusú fényforrással közel 6 órán át besugározzuk, amikor 315 m μ -nél az abszorpció teljesen megszűnik. Az oldatot ezután jeges vízzel hígítjuk, majd a vizes elegyet ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, 100 ml-re betöményítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószer elpárologtatása után a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használva. Így 5 g mennyiségben a cím szerinti vegyület különíthető el, amelynek olvadáspontja acetontól való kristályosítás után 172–174 °C.

3. példa

1-(*terc-Butil*)-10-metoxi-6-metil-8 β -(5-*bróm*-3-*piridin*-*karboxi-metil*)-ergolin

3 g a 2. példában ismertetett módon előállított 1-(*terc-butil*)-10-metoxi-6-metil-8 β -(*hidroxi-metil*)-ergolin 35 ml piridinnel készült oldatához 25 °C-on 2,65 g 5-*bróm*-nikotinoil-kloridot adunk, majd 4 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot vizes ammónium-hidroxid-oldattal felvesszük, majd a kapott oldatot diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot bepároljuk, majd a kapott maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként növekvő mennyiségben acetont (0% és 30% között) tartalmazó ciklohexánt használva. Így 4 g mennyiségben a 75–77 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

4. példa

1-(*terc-Butil*-10-metoxi-6-metil-8-(1-*oxo*-2-*ciklopentén*-3-*il-oxi-metil*)-ergolin

- 5 a) 1,8 g, a 2. példában ismertetett módon előállított 1-(*terc-butil*)-10-metoxi-6-metil-8 β -(*hidroxi-metil*)-ergolin 20 ml piridinnel készült oldatához lassan hozzáadjuk 2,8 tozil-klorid 15 ml piridinnel készült oldatát. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet közel 6 órán át keverjük, majd hideg vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot bepároljuk és a maradékot 18 g szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 0% és 4% között növekvő mennyiségben metanolt tartalmazó diklór-metánt használva eluálószerként. Így 2 g mennyiségben a 150–152 °C olvadáspontú 1-(*terc-butil*)-10-metoxi-6-metil-8-(*tozil-oxi-metil*)-ergolint kapjuk.
- 10 b) A példa a) lépése szerint előállított, 2 g tömegű vegyület és 0,7 g 1,3-ciklopentán-dion-nátriumsó 15 ml hexametil-foszforsav-triamiddal készült keverékét 80 °C-on melegítjük 3 órán át, majd a képződött oldatot 200 ml vízbe öntjük. A kapott vizes szuszpenziót etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot bepároljuk és a maradékot dietil-éterből végzett kristályosítással tisztítjuk. Így 1,5 g mennyiségben a 145–147 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. példa

1-(*terc-Butil*)-6-metil-8 β -(*hidroxi-metil*)-ergolin

- 35 4 g, az 1. példában ismertetett módon előállított 1-(*terc-butil*)-9,10-didehidro-6-metil-8 β -(*hidroxi-metil*)-ergolin 500 ml metanollal készült oldatát 4 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A reakció teljessé válása után a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot víz és metanol elegyből kristályosítva 3 g mennyiségben a 162–164 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű *terc-butil*-ergolin-származékok — a képletben
- 50 But jelentése *terc-butil*csoport,
R₁ jelentése hidrogénatom vagy metoxicsop-
port,
R₂ jelentése hidrogénatom, vagy
R₁ és R₂ együtt kémiai kötést reprezentál, és
55 R₃ jelentése hidrogénatom, adott esetben halogénatommal helyettesített nikotinoilcsoport vagy 1-*oxo*-2-*ciklopentén*-3-*il*-csoport előállítása, *azzal jellemezve*, hogy (1) lizergint *terc*-butanollal reagáltatunk trifluor-ecetsav-anhidridben, majd
- 60 (2) kívánt esetben a kapott, R₁ és R₂ helyén együttesen kémiai kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületet R₂ helyén hidrogénatomot és R₁ helyén hidrogénatomot vagy metoxicsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté redukáljuk, és
- 65 (3) kívánt esetben a kapott, R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet

R₃ helyén adott esetben halogénatommal helyettesített nikotinoil- vagy 1-oxo-2-ciklopentén-3-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületét acilezzük, illetve éterezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) lépést szobahőmérsékleten 70–90 órás reakcióidővel hajtjuk végre.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás R₁ helyén metoxicsoprotot és R₂ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — a képletben R₃ jelentése az 1. igénypontban megadott — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy R₁ és R₂ helyén együttesen kémiai kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületet metanollal reagáltatunk kénsav és ibolyántúli fényt sugárzó fényforrás fényének jelenlétében.

4. az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás R₁ és R₂ helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — a képletben R₃ jelentése az 1. igénypontban megadott — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy R₁ és R₂ helyén együttesen kémiai kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrogénnel redukálunk nemesfém jelenlétében.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás R₃ helyén adott esetben halogénatommal helyettesített nikotinoilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — a képletben R₁ és R₂ jelentése az 1. igénypontban megadott — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (3) lépésben egy,

R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet adott esetben helyettesített nikotinsav anhidridjével vagy savkloridjával reagáltatunk, kívánt esetben piridin vagy trietil-amin jelenlétében.

6. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R₃ helyén 1-oxo-2-ciklopentén-3-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek — a képletben R₁ és R₂ jelentése az 1. igénypontban megadott — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (3) lépésben egy R₃ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a megfelelő tozilészterre alakítunk, majd az utóbbit 1,3-ciklopentán-dion-nátriumsóval reagáltatjuk hexametilfoszforsav-triamidban.

7. Eljárás gyógyszerészeti készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben

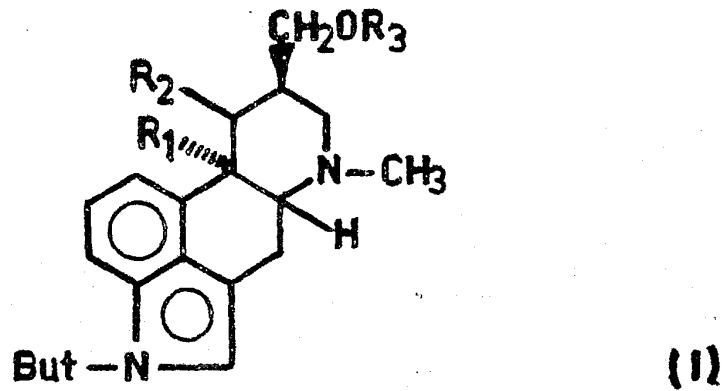
20 R₁ jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoprot,

R₂ jelentése hidrogénatom, vagy

R₁ és R₂ együtt kémiai kötést reprezentál, és

25 R₃ jelentése hidrogénatom, adott esetben halogénatommal helyettesített nikotinoilcsoport vagy 1-oxo-2-ciklopentén-3-il-csoport — vagy gyógyszerészatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverjük ismert módon és gyógyszerészeti készítménnyé alakítjuk.

1 db ábra



A reakcióvázlat

