

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236786

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 17 02 83

(21) [PV 1070-83]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 02 82
[987/82-5] Švýcarsko

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 02 87

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 457/00

C 07 D 457/02

C 07 D 457/10

//A 61 K 31/48

(72)

Autor vynálezu

BOLLIGER GEORG dr., BINNINGEN (Švýcarsko)

(73)

Majitel patentu

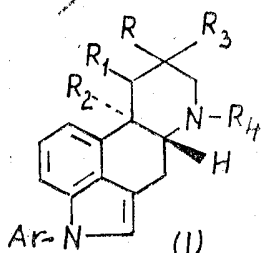
SANDOZ A. G., BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby derivátů ergolinu arylovaných v poloze 1

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby derivátů ergolinu arylovaných v poloze 1, které mají cenné terapeutické vlastnosti.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby derivátů ergolinu, které jsou substituovány v poloze 1 arylovou skupinou, obecného vzorce I



v němž

Ar znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována nebo disubstituována chlorem nebo fluorem, nebo která je popřípadě monosubstituována hydroxyskupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo trifluormethylovou skupinou,

R, R₁ a R₂ znamenají každý atom vodíku nebo

2

R znamená vodík a R₁ a R₂ společně tvoří jednoduchou vazbu nebo

R a R₁ společně tvoří jednoduchou vazbu a R₂ znamená vodík,

R₃ znamená vodík, methoxykarbonylovou skupinu nebo skupinu CH₂—X, ve které X znamená vodík, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, pyridylthioskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo nikotinoyloxyskupinu, a

R₄ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, ve formě volných bází nebo jejich adičních solí s kyselinami.

Jestliže R znamená vodík, může mít substituent R₃ α- nebo β-konfiguraci. Výhodná je β-konfigurace.

Jako sloučeniny obecného vzorce I lze uvést například takové, ve kterých

Ar znamená fenylovou skupinu,

R znamená vodík,

R₁ a R₂ tvoří společně jednoduchou vazbu nebo

R₁ a R₂ znamenají každý atom vodíku,

R₃ znamená skupinu —CH₂—R₃', ve které R₃' znamená vodík, hydroxyskupinu, kyanoskupinu nebo karboxyskupinu a

R₄ znamená methylovou skupinu.

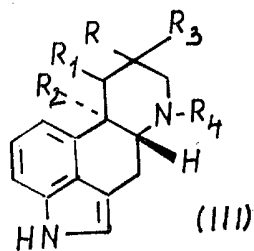
Symbol Ar znamená výhodně nesubstituovanou fenylovou skupinu.

R₁ a R₂ tvoří účelně jednoduchou vazbu. Substituent R₃ je představován výhodně skupinou CH₂—X. X znamená například hydroxyskupinu, kyanoskupinu nebo karboxyskupinu, zejména hydroxyskupinu.

Substituent R₄ znamená výhodně methylovou skupinu.

Zvláštní význam má sloučenina, která je popsána v dále uvedeném příkladu 1.

Podle předloženého vynálezu se dospěje ke sloučeninám obecného vzorce I a jejich solím tím, že se na sloučeniny obecného vzorce III



v němž

R, R₁, R₂, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, působí sloučeninami obecného vzorce II



(II)

v němž

Ar má shora uvedený význam a X₁ znamená chlor, brom nebo jod.

Postup podle vynálezu se může provádět o sobě známým způsobem za podmínek Ullmannovy reakce.

Jako katalyzátor se výhodně používá prášková měď.

Reakce se může provádět buď bez rozpouštědla, nebo se používá například pyridinu, chinolinu, toluenu, nitrobenzenu, dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu.

Při použití rozpouštědel, která nevážou kyselinu, se může přidávat například uhličitán draselný.

Reakční teploty se pohybují obecně mezi 80 °C a 200 °C.

Reakce se výhodně provádí pod atmosférou inertního plynu, jako dusíku nebo argonu.

Volné báze se mohou přeměnit na adiční soli s kyselinami a obráceně. Kyselinami vhodnými pro tvorbu solí jsou například chlorovodíková kyselina, sírová kyselina, maleinová kyselina, fumarová kyselina a vinná kyselina.

Výchozí sloučeniny vzorce II a III jsou známé nebo se mohou připravit o sobě známými postupy.

Sloučeniny vzorce I a jejich adiční soli s

kyselinami nebyly v literatuře dosud popsány. Tyto sloučeniny mají při pokusech na zvířatech zajímavé farmakologické vlastnosti a mohou se tudíž používat jako léčiva.

Zejména ovlivňují tyto látky metabolismus biogenních aminů, jako serotoninu, dopaminu a noradrenalinu, v různých oblastech mozku krysy.

Jak v kůře, tak i v hippocampu způsobují nové látky při aplikaci 10 mg/kg s. c. snížení 5-hydroxyindolactové kyseliny (5-HIAA).

Ve striatu způsobují tyto látky při subkutánní aplikaci 50 mg/kg zvýšení obou metabolitů dopaminu, tj. 3,4-dihydroxyfenylactové kyseliny a homovanilové kyseliny (DOPAC a HVA).

V hypothalamu a v oblasti pons/medulla se značně zvyšuje metabolit noradrenalinu, tj. 4-hydroxy-3-methoxyfenylethylenglykol (MHPG-SO₄) při subkutánní aplikaci 50 mg/kg.

[Pro kvantitativní stanovení shora uvedených biochemických parametrů, viz F. Karoum a další, *Europ. J. Pharmacol.* **44**, 311 až 318 (1977); B. H. C. Westrink a další, *Europ. J. Pharmacol.* **42**, 179 až 190 (1977) a H. R. Bürki a další, *Psychopharmacology* **57**, 227 až 237 (1978)].

Dále způsobují tyto nové látky v cyklu spánek — bdění u kočky při perorální aplikaci 3 až 10 mg/kg snížení doby paradoxního spánku bez ovlivnění klasického spánku a prodloužení doby bdění.

Kromě toho způsobují tyto nové látky na Ungerstedtově kryse (metoda U. Ungerstedt, *Acta physiol. scand. Suppl.* **387**, 69 až 93 (1971/)) otáčení na opačnou stranu, vzhledem ke straně, na které se nachází léze v nigrostriální oblasti v dávkách 1 až 3 mg/kg i. p.

Při shora uvedených pokusech se 8β-hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-9,10-didehydroergolin vyznačuje zvláště zajímavým profilem účinků. Při cyklu spánek — bdění u kočky, snižuje například tuto sloučenina po perorální aplikaci 3 mg/kg dobu paradoxního spánku o asi 30 %.

Na základě biochemických pokusů in vivo na kryse s metabolismem serotoninu a noradrenalinu a na základě výsledků na Ungerstedtově modelu se mohou tyto nové látky používat jako antidepresiva především u starších lidí.

Na základě biochemických pokusů in vivo na kryse s metabolismem serotoninu, dopaminu a noradrenalinu a výsledku na Ungerstedtově modelu a při cyklu spánek — bdění na kočce jsou tyto nové látky vhodné pro léčení senilní demence, zejména v raném stadiu.

Na základě výsledků v cyklu spánek — bdění u kočky se mohou uvedené látky používat také ke zvýšení vigilance.

Na základě biochemických pokusů in vivo na kryse s metabolismem dopaminu jsou tyto

to látky kromě toho vhodné jako neuroleptika.

Předložený vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeniny vyráběné postupem podle tohoto vynálezu. Při jejich výrobě se mohou používat pomocné látky a nosné látky, které se používají ve farmacii.

Dále se uvedený vynález týká použití nových sloučenin jako farmaceutik, například při terapeutické léčbě, například při léčení senilní demence v raném stadiu nebo jako antidepresiv nebo prostředků zvyšujících bdělost.

V následujících příkladech, které vynález blíže objasňují, jsou údaje teplot uváděny ve stupních C a nejsou korigovány.

Příklad 1

8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-9,10-didehydroergolin (1-fenyllysergol)

Do sulfonační baňky se předloží 5,7 g práškové mědi a 3,3 g uhličitanu draselného a potom se přidá roztok 5,1 g lysergolu v 60 mililitrech dimethylformamidu a 4,5 ml jodbenzenu. Hnědá suspenze mědi se míchá 5 hodin při teplotě 170 °C pod atmosférou dusíku. Po ochlazení se hnědá směs zředí methylenchloridem a zfiltruje se přes křemelinu. Filtrát se třikrát extrahuje 2N roztokem uhličitanu sodného. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vyčerí se aktivním uhlím, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 5,5 g surového produktu, který krystaluje ze směsi etheru a petroletheru. Po dvojnásobném překrystalování ze směsi methylenchloridu a hexanu se získají bílé krystaly o teplotě tání 133 až 136 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +19,1^\circ \text{ (c = 0,74 v chloroformu).}$$

Hydrogenmaleinát:
t. t. 199 až 201 °C (rozklad)

$$[\alpha]_D^{20} = +88,0^\circ \text{ (c = 0,7 v dimethylformamidu).}$$

Následující sloučeniny se mohou vyrobit analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1.

Příklad 2

8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-ergolin (1-fenyl-9,10-dihydrolysergol)

Teplota tání: 200 až 202 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -93,5^\circ \text{ (c = 0,73 v chloroformu).}$$

Příklad 3

8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-ergolin (1-fenyl-9,10-dihydrolysergol)

Teplota tání: 164 až 167 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +41,7^\circ \text{ (c = 0,63 v chloroformu).}$$

Příklad 4

1-fenyl-6-methyl-9,10-didehydroergolin-8 β -octová kyselina (1-fenyl-homo-lysergová kyselina)

Teplota tání: 270 °C (rozklad).

Příklad 5

8-hydroxymethyl-6-methyl-1-fenyl-8,9-didehydroergolin (1-fenyl-elymoclavin)

Teplota tání: 140 až 143 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -118,0^\circ \text{ (c = 0,58 v chloroformu).}$$

Příklad 6

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(4-chlorfenyl)ergolin

Teplota tání 201 až 202 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +12,8^\circ \text{ (c = 0,5 v chloroformu).}$$

Příklad 7

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(3,4-dichlorfenyl)ergolin

Teplota tání: 107 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = -10,3^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu)}$$

Příklad 8

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ergolin

Teplota tání: 160 až 161 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +41,5^\circ \text{ (c = 0,7 v chloroformu).}$$

Příklad 9

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(4-fluorfenyl)ergolin

Teplota tání: 200 až 201 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = -5,5^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 10

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(2-methoxyfenyl)ergolin

Teplota tání: 155 až 157 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +18,2^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 11

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(2-fluorfenyl)ergolin

Teplota tání: 141 až 144 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 12

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(4-methylfenyl)ergolin

Teplota tání: 202 až 203 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = -1,2^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 13

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(4-trifluormethylfenyl)ergolin

Teplota tání: 151 až 152 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 14

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(3-chlorfenyl)ergolin

Teplota tání: 170 až 172 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -6,0^\circ \text{ (c = 0,45 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 15

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-methyl-1-(3-methoxyfenyl)ergolin

Teplota tání: 160 až 162 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -2,8^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 16

8 β -acetoxymethyl-9,10-didehydro-6-methyl-1-fenylergolin-hydrogenfumarát

Teplota tání: 190 až 194 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +9,0^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 17

9,10-didehydro-6-methyl-8 β -nikotinoyloxymethyl-1-fenylergolin

Teplota tání: 135 až 138 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +20,0^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 18

9,10-didehydro-6-methyl-1-fenyl-8 β -trimethylacetoxymethylergolin

Teplota tání: 130 až 133 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +14,0^\circ \text{ (c = 0,7 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 19

9,10-didehydro-6,8 β -dimethyl-1-fenylergolin-hydrochlorid

Teplota tání: 282 až 285 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +109^\circ \text{ (c = 0,5 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 20

9,10-didehydro-8 β -hydroxymethyl-6-propyl-1-fenylergolin-hydrochlorid

Teplota tání: 270 až 273 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +68^\circ \text{ (c = 1,0 v dimethylformamidu).}$$

Příklad 21

Methylester-9,10-dihydro-1-fenyllysergové kyseliny

Teplota tání: 155 až 157 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -91,8^\circ \text{ (c = 0,55 v chloroformu).}$$

Příklad 22

1-fenyl-6-methylelgerolin

Teplota tání: 242 až 243 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -46,8^\circ \quad (c = 0,77 \text{ v dimethylformamidu}).$$

Příklad 23

9,10-didehydro-6-methyl-1-fenyl-8β-(2-pyridylthiomethyl)ergolin

Teplota tání: 107 až 109 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -20,0^\circ \quad (c = 0,4 \text{ v chloroformu}).$$

Příklad 24

9,10-didehydro-8β-hydroxymethyl-6-methyl-1-(3-hydroxyfenyl)ergolin

Teplota tání: 201 až 203 °C (rozklad).

$$[\alpha]_D^{20} = +1,0^\circ \quad (c = 0,5 \text{ v dimethylformamidu}).$$

Příklad 25

9,10-didehydro-8β-hydroxymethyl-6-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)ergolin

Teplota tání: 186 až 190 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = +5,0^\circ \quad (c = 0,55 \text{ v dimethylformamidu}).$$

Příklad 26

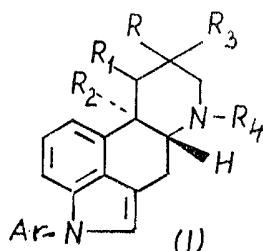
8α-kyanmethyl-6-methyl-1-fenylelgerolin

Teplota tání: 147 až 149 °C.

$$[\alpha]_D^{20} = -99,0^\circ \quad (c = 0,94 \text{ v chloroformu}).$$

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů ergolinu arylových v poloze 1 obecného vzorce I



v němž

Ar znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována nebo disubstituována chlorem nebo fluorem, nebo která je popřípadě monosubstituována hydroxyskupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo trifluormethylovou skupinou,

R, R₁ a R₂ znamenají každý atom vodíku nebo

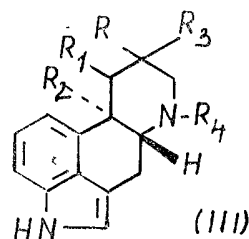
R znamená atom vodíku a R₁ a R₂ znamenají společně jednoduchou vazbu nebo

R a R₁ tvoří společně jednoduchou vazbu a R₂ znamená atom vodíku,

R₃ znamená atom vodíku, methoxykarbonylovou skupinu nebo skupinu CH₂-X, ve které X znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, pyridylthioskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, nebo nikotinoyloxyskupinu, a

R₄ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyzna-

čující se tím, že se na sloučeniny obecného vzorce III



v němž

R, R₁, R₂, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, působí sloučeninami obecného vzorce II



v němž

Ar má shora uvedený význam a

X₁ znamená chlor, brom nebo jod a získané sloučeniny se popřípadě převedou na své farmaceuticky vhodné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají sloučeniny obecného vzorce III, v němž

Ar znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována nebo disubstituována chlorem nebo fluorem, nebo která je popřípadě monosubstituována hydroxyskupinou, methylovou skupinou, methoxy-

skupinou nebo trifluormethylovou skupinou,
R, R₁ a R₂ znamenají každý atom vodíku
nebo

R znamená atom vodíku a R₁ a R₂ tvoří
společně jednoduchou vazbu,

R₃ znamená skupinu CH₂—X, ve které X
znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, kya-
noskupinu, karboxyskupinu nebo alkylkarbo-
nyloxyskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, a
R₄ znamená methylovou skupinu.