

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

95634

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 57/02
C07d 43/20

Zgłoszono: 20.08.73 (P. 164764)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Int. Cl.²
C07D 457/04
C07D 519/02

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1978

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowej D-2-chlorowco-6-metylocyjano /karboksyamido/-metyloergoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej D-2-chlorowco-6-metylocyjano/karboksyamido/metyloergoliny o wzorze 1, w którym X oznacza atom chlorowca, a R oznacza grupę o wzorze $\text{CH}_2\text{—CN}$ lub o wzorze $\text{CH}_2\text{—CO—NH}_2$ i ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami.

Sposób według wynalazku polega na tym, że D-6-metylo-8-cyjanometyloergolinę lub D-6-metylo-8-karboksyamidometyloergolinę poddaje się chlorowcowaniu i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól. Symbol D, występujący przed nazwą związków o opisanej wyżej budowie, oznacza, że stereochemia pochodnych ergoliny jest identyczna ze stereochemią występującego w przyrodzie kwasu D-lizergowego.

Sole ergolin o wzorze 1 otrzymuje się zarówno z organicznych jak i nieorganicznych kwasów dopuszczalnych farmakologicznie. Jako odpowiednie sole wytwarza się siarczany, takie jak siarczan, pirosiarczan, wodorosiarczan, siarczyny, takie jak siarczyn, wodorosiarczyn, azotany, fosforany, takie jak fosforan, jednowodorofosforan, dwuwodorofosforan, metafosforan i pirofosforan, halogenki, takie jak chlorki, bromki, jodki, fluorki, sole kwasów alifatycznych o 1—10 atomach węgla, takie jak octan, propionian, kaprynian, kaprylan, akrylan, mrówczan, izomaślan, kapronian, sól kwasu enantowego, sól kwasu propiolowego, alifatyczne dwukarboksylany o 2—10 atomach węgla, takie jak szczawian, malonian,

2

bursztynian, sól kwasu suberynowego, sól kwasu sebacynowego, fumaran, maleinian, bytunodwukarboksylan-1,4, heksynodwukarboksylan-1,6, benzoesany, takie jak benzoesan, chlorobenzoesan, metylobenzoesan, dwunitrobenzoesan, hydroksybenzoesan, metyksybenzoesan, ftalany, takie jak ftalan, tereftalan, arylosulfoniany, takie jak toluenosulfonian, benzenosulfonian, naftalenosulfonian, p-chlorobenzenosulfonian, ksylenosulfonian, cytryniany, sole kwasów α -hydroksyalkanokarboksylowych, 0,2—5 atomach węgla, takie jak mleczan, β -hydroksymaślan, glikolan, sole kwasów α -hydroksyakanodwukarboksylowych o 4—6 atomach węgla, takie jak maleinian, winian, alkilosulfoniany o 1—3 atomach węgla, takie jak metanosulfonian i propanosulfonian.

Kwasy lizergowy i izolizergowy są 8-karboksy-6- Δ -9-ergolinami. Amidy kwasu lizergowego, z których liczne charakteryzują się cennymi i unikalnymi właściwościami farmakologicznymi, wchodzi w skład występujących w przyrodzie alkaloidów o właściwościach pobudzających skurcze macicy, takich jak ergokornina, ergokryptyna, ergonowina, ergokrystyna, ergozyna, ergotamina i inne, oraz syntetycznych związków pobudzających skurcze macicy takich jak metergina, a również w skład związku wywołującego halucynacje to jest dwumetyloamidu kwasu lizergowego (LSD).

Amidy 6-metylo-8-karboksyergoliny, ogólnie znane jako dwuhydropochodne alkaloidów sporyszu,

słabiej pobudzają do skurczu mięśnie gładkie macicy i wykazują niższą toksyczność od alkaloidów sporyszu. Ergotaminę Δ^9 -ergolinę stosuje się w leczeniu migreny, a ostatnio wykazano, że ergokornina i 2-bromo- α -ergokryptyna są inhibitorami prolaktyny i dwumetylobenzantracenu (DMBA), który powoduje nowotwór szczurów, w pracy Nagasana i Meitesa, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 135 469 (1970) i Heuson i współprac. w Europ. J. Cancer, 353 (1970). Semonsky i współpracownicy pierwsi opisali w Coll. Czech. Chem. Commun. 33 577 (1968), syntezę D-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny, a również, w Nature, zastosowanie tego związku w zapobieganiu ciąży szczurów. Wydaje się, że związek ten wywiera wpływ na sekrecję przysadkowych hormonów-luteotropowych i przysadkowych gonadotropin. Związek ten hamuje prawdopodobnie wydzielanie prolaktyny. (Seda i współpr. J. Reprod. Fert. 24 263 (1971)).

Semonsky opisał w Coll. Czech. Chem. Comm. 36 2200 (1971) otrzymywanie D-6-metylo-8-acetamidu-ergoliny, który wywołuje bezpłodność i hamuje laktację szczurów. Wpływ tych związków na przebieg chorób nowotworowych jest nieznany.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosowane są jako inhibitory hormonów gonadotropowych. Jako inhibitory hormonów hamują one laktację i są specyficznymi inhibitorami prolaktyny. Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się w leczeniu nieprawidłowej laktacji, takiej jak laktacja poponodowa i mlekotok. Dodatkowo związki te znajdują zastosowanie w leczeniu raka gruczolaka zależnego od prolaktyny i przysadkowych guzów wydzielania prolaktyny, a również zaburzeń zespołu Forbes-Albright, zespołu Chiari-Frommela, ginekomastii i ginekomastii powstała w wyniku podawania estrogenów stosowanych w leczeniu przerostu prostaty, zwióknienie sutek (guzki łagodne), zapobiegawczo do leczenia raka sutka, rozwoju sutek spowodowanego podaniem leków psychotropowych na przykład thiorazyny.

Metoda kontroli skuteczności działania związków, otrzymanych sposobem według wynalazku, na zahamowanie wydzielania prolaktyny, polega na stosowaniu 2,8-dwupodstawionej-6-metyloergoliny o wzorze 1 lub soli utworzonej z dopuszczonego farmakologicznie kwasu w postaci zawiesiny w oleju kukurydzianym, którą wstrzykuje się lub którą karmi samice w dawkach od 0,1 do 10 mg/kg/dzień wagi ssaka.

Korzystnie leki podaje się doustnie w postaci zawiesiny. Jeżeli stosuje się pozajelitowe podawanie zawiesiny, korzystnie wstrzykuje się lek podskórnie, chociaż wstrzyknięcia dootrzewnowe, śródmięśniowe, również dożylnie są również stosowane. Zrozumiałe jest dla fachowców, że wstrzyknięcia dootrzewnowe, śródmięśniowe i dożylnie wymagają innego nośnika niż olej kukurydziany. Zazwyczaj do podawania dożylnego i śródmięśniowego stosuje się rozpuszczalną, dopuszczalną farmakologicznie sól D-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny.

Do podawania doustnego stosuje się związek o wzorze ogólnym 1, lub jego sól, który miesza się ze standardowym, farmaceutycznym nośnikiem i wypełnia nim żelatynowe kapsułki lub tłoczy tabletki.

Następujące doświadczenie potwierdza zahamowanie wydzielania prolaktyny za pomocą związków otrzymanych sposobem według wynalazku. Grupie samic szczurzych ze zwiększoną po porodzie czynnością gruczołów mlecznych podaje się lek od 4 do 8 dnia po porodzie (dzień porodu jest dniem zerowym).

Grupie kontrolnej podaje się tylko 0,2 ml oleju kukurydzianego na dzień. Innym grupom podaje się różne dawki D-2-bromo-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny lub odpowiedniej chloropochodnej. Miot szczura zmniejsza się, na początku doświadczenia, do sześciu sztuk i notuje całkowitą wagę miotu. Miot i samice waży się 4, 6 i 8 dnia.

Osmego dnia samice oddziela się od ich osesków i natychmiast poddaje dekapitacji. Krew zbiera się, a w otrzymanej surowicy bada zawartość pro-

Tablica I

Dawkowanie leku (dzień 4—8 po porodzie)	Liczba szczu- rów	Przeciętna zmiana cięża- ru miotu (dzień 4—8)	Przeciętna zmiana ciężaru ciała mlecz- nych samic	Przeciętny poziom prolaktyny w su- rowicy mlecznych samic (dzień 8)
Grupa kontrolna. Olej kukurydziany	30	+43,8 ±1,9 g	+11,3 ±3,2 g	60,6 ±4,8 mg/ml
8 β -acetonitryl 2-bro- mo-6-metyloergoliny (0,6 mg/da)	11	+24,9 ±4,2 g*	+18,5 ±5,1 g ^{NS}	11,9 ±1,9 mg/ml*
8 β -acetonitryl 2-bro- mo-6-metyloergoliny (1.0 mg/da)	10	+14,8 ±2,0 g*	+3,9 ±4,0 g ^{NS}	12,4 ±1,3 mg/ml ^a
8 β -acetonitryl 2-chlo- ro-6-metylo-ergoliny (0,6 mg/da)	11	+5,5 ±2,6 g*	+0,9 ±4,7 g ^{NS}	11,8 ±1,0 mg/ml*

* — Wyraźnie różnią się od grupy kontrolnej P<0,01

NS — Brak wyraźnej różnicy

^a — Te wartości oparto na badaniu 5 zwierząt

laktyny za pomocą próby na zmniejszenie wrażliwości na działanie promieni (radioimmunoassay).

Wyniki doświadczenia przedstawiono w tablicy I. W kolumnie 1 podano nazwę stosowanego środka, w kolumnie 2 liczbę szczurów w każdej z grup, w kolumnie 4 przeciętną zmianę ciężaru ciała mlecznych samic, w kolumnie 3 przeciętną zmianę ciężaru miotu, a w kolumnie 5 przeciętny poziom prolaktyny w surowicy w 8 dniu doświadczenia.

Z danych przytoczonych w tablicy I wynika, że dwa związki z opisanych wzorem 1 w znacznym stopniu zmniejszają poziom prolaktyny i wydzielanie prolaktyny w organizmie mlecznych samic szczurów. Następujące doświadczenie ilustruje zdolność związków otrzymanych sposobem według wynalazku do zmniejszenia wzrostu gruczołakoraka samic. W doświadczeniu używa się, tylko w celu ułatwienia pokazu, szczury podatne na gruczołakoraka.

pozyycji 2. Na przykład stwierdzono na podstawie badania toksyczności na myszach, że D-2-chlorowco-6-metylo-8-cyjanometylo /lub 8-karboksamido-metylo/ergoliny posiadają LD₅₀ w obecności 1,000 mg/kg, D-6-metylo-8-cyjanometyloergolina posiada LD₅₀ w obecności 100 mg/kg. Jako inhibitory prolaktyny 2-chlorowco podstawione związki, otrzymane sposobem według wynalazku, wykazują aktywność równą aktywności znanych niepodstawionych D-6-metylo-8-cyjanometylo-/lub 8-karboksamidometylo/ergolin.

Przykład I. Otrzymywanie D-2-chloro-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny.

Roztwór 400 mg N-chloroimidu kwasu bursztynowego w 30 ml dioksanu wkrapla się w temperaturze około 60°C do mieszaniny zawiesiny 535 mg D-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny w 25 ml dioksanu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w atmosferze azotu w temperaturze 60–65°C

Tablica II

Nazwa związku	Dawka mg/kg	Sposób podania	Wymiar wyjściowego guza w mm	Wymiar guza po 12 dn. podawania leku	Zmiany w %
D-2-bromo-6-metylo-8-cyjanometyloergolina	5	S.C.*	6,7	2,8	—58
	7	S.C.	7,7	5,6	—27
	5	P.O.**	7,1	3,1	—56
	10	P.O.	7,7	4,5	—42
Kontrola, 0,2 ml oleju kukurydz. D-2-chloro-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny	—	P.O.	7,0	4,5	+27
	5	S.C.	7,5	5,3	—29
	7	S.C.	6,3	4,8	—24
	5	P.O.	7,1	4,5	—37
	10	P.O.	7,2	4,5	—38

*S.C. = podskórny

**P.O. = doustnie

Guzy sutkowe wywołuje się u szczurów za pomocą jednorazowego doustnego podania 20 mg 7,12-dwumetylobenzantra, cenu (DMBA). Gruczoły sutkowe obmacuje się w celu stwierdzenia guzów w odstępach tygodniowych. Do doświadczenia wybiera się te szczury, które mają jeden guz o średnicy około 0,5 cm. Zwierzęta z guzami dzieli się na grupy po 5 sztuk i podaje codziennie różne dawki D-2-chlorowco-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny zawieszanej w oleju kukurydzianym.

Grupie kontrolnej podaje się czysty olej kukurydziany. Wyniki podano w tablicy II. W kolumnie 1 podaje się nazwę związku testowanego, w kolumnie 2 wielkość dawki, w kolumnie 3 sposób podania, w kolumnie 4 wyjściowy wymiar guza, w kolumnie 5 wymiar guza po 12 dniach podawania leku, w kolumnie 6 zmianę wymiaru guza w procentach.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku powodują, jak wykazano w opisanym wyżej doświadczeniu, wyraźne zmniejszenie się guzka sutka po podaniu leku doustnym lub podskórnym.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują znacznie zmniejszoną toksyczność w porównaniu ze związkami poprzednio opisanymi, które nie posiadają podstawnika przy atomie węgla w

w ciągu około 4,5 godzin, a następnie chłodzi i rozcieńcza wodą.

Mieszaninę, po dodaniu stałego, kwaśnego węglanu sodowego, ekstrahuje się chloroformem. Warstwę chloroformową oddziela się i suszy, a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Stała pozostałość badana za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje obecność dwóch plamek. Dlatego rozpuszcza się ją w chloroformie i rozdziela na kolumnie wypełnionej florisilem. Chromatografia cienkowarstwowa każdej z wycelowanych frakcji chloroformowych wykazuje obecność we frakcjach 7–12 największej ilości nowego związku (brak substancji wyjściowej).

Frakcje zawierające największą ilość nowego związku łączy się, a chloroform odparowuje. Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z eteru uzyskując 165 mg D-2-chloro-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny o temperaturze topnienia 270–3°C.

Analogicznie do opisanego wyżej sposobu otrzymuje się D-6-metylo-8-cyjanometyloergolinę za pomocą N-bromoimidu kwasu bursztynowego i otrzymuje D-2-bromo-6-metylo-8-cyjanometyloergolinę o temperaturze topnienia, po krystalizacji z etanolu, 244–7°C (z rozkładem).

Analiza elementarna:

obliczono: 54,61% C; 5,60% H; 10,61% N; 8,95% CL; 8,10% S.

znaleziono: 54,43% C; 5,79% H; 10,86% N; 9,22% CL; 8,18% S.

Analogicznie do opisanego wyżej sposobu, do roztworu 220 mg D-2-chloro-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny w 15 ml czterowodorofuranu dodaje się nadmiar nasyconego roztworu kwasu d-winowego w czterowodorofuranie. Utworzony galaretowaty osad powoli krystalizuje. Mieszaninę rozcieńcza się eterem i odsąca utworzony winian D-2-chloro-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny, który po rekrytalizacji z mieszaniny etanol-eter ma temperaturę topnienia 247—9°C.

Analiza elementarna:

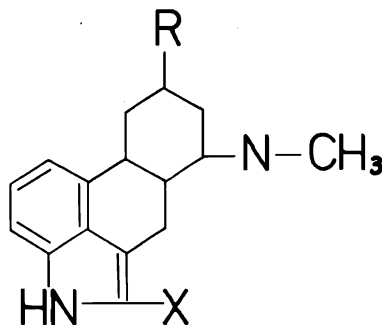
obliczono: 60,88% C; 5,65% H; 11,21% N; 9,46% Cl

znaleziono: 60,66% C; 5,41% H; 11,41% N; 9,49% Cl.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowej D-2-chloro-6-metylo-8-cyjanometyloergoliny o wzorze 1, rym X oznacza atom chlorowca, a R oznacza pę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CN}$ oraz jej farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami, **znamienny** tym, że D-6-metylo-8-cyjanometyloergolinę poddaje się chlorowaniu i ewentualnie otrzymany związek prowadzi w sól.

2. Sposób wytwarzania nowej D-2-chloro-6-metylo-8-karboksymidoergoliny o wzorze 1, rym X oznacza atom chlorowca, a R oznacza pę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ oraz jej farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z aminami, **znamienny** tym, że D-6-metylo-8-karboksymidoergolinę poddaje się chlorowaniu i ewentualnie otrzymany związek prowadzi w sól.



Wzór 1