

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

177143

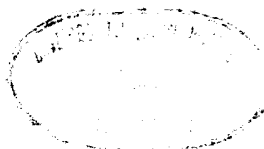
Bejelentés napja: 1977. XII. 02. (SO-1204)

Olaszország-beli elsőbbsége:
1976. XII. 06. (50746/76)

Közzététel napja: 1981. I. 28.

Megjelent: 1982. VII. 31.

Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 457/02



Feltalálók:

Beacco Enzo vegyész, Bernardi Luigi vegyész, dr. di Salle Enrico biológus,
dr. Falconi Giovanni orvos, Patelli Bianca vegyész, Milánó, Olaszország

Szabadalmas:

Societa Farmaceutici Italia
S. p. A., Milánó, Olaszország

Eljárás 6-metil-8-acetil-ergolin-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű 6-metil-8-acetil-ergolin-származékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletben

- R_1 jelentése hidrogénatom vagy metoxycsoport,
 R_2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
 X jelentése hidroxilcsoport vagy R_3COO- ,
- SR_4 vagy NR_5R_6 általános képletű csoport, ahol
 R_3 jelentése 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy adott esetben egy halogénatommal helyettesített 5- vagy 6-tagú 1 nitrogénatomot tartalmazó telítetlen heterociklusos csoport,
 R_4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített pirimidil- vagy tiazolilcsoport,
 R_5 és R_6 jelentése külön-külön 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt 5- vagy 6-tagú, 1 vagy 2 nitrogénatomot vagy 1 nitrogén- és 1 oxigénatomot tartalmazó telítetlen vagy telített heterociklusos csoport, mely

2

adott esetben egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, egy fenilcsoporttal, egy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenilcsoporttal vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoporttal van szubsztituálva.

5

Az (I) általános képletű új ergolin-származékok biológiailag aktívak.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (Ia) általános képletű 6-metil-8-(bróm-acetil)-ergolin-származékot – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a megadott, nukleofil reagenssel reagáltatunk. Nukleofil reagensként hidroxil-csoportot, R_3COO- vagy R_4S- általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet, vagy valamely NHR_5R_6 általános képletű vegyületet alkalmazunk, a képletekben R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a megadott. A reakciót oldószer jelenlétében 1–4 órán át végezzük 25–100 °C-on. Oldószerként előnyösen metanolt, etanolt, acetont, dimetilformamidot vagy hexametil-foszfor-sav-triamidot alkalmazunk. A kapott terméket szabad bázis alakjában különíthetjük el, vagy gyógyászatilag alkalmas savval savaddíciós sóvá alakíthatjuk.

Az (Ia) általános képletű kiindulási vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű ergolin-8-karbonsav vegyes anhidridet, – ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a megadott – diazo-

metánnal reagáltatunk, és a kapott (III) általános képletű diazoketont — ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a megadott — brómhidrogénnel reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű új vegyületek patkányokon erős antiprolaktin hatékonysággal, kutyákon pedig csekély hánytató hatással rendelkeznek. A prolaktint tekintik az egyetlen olyan hipofízis-hormonnak, amely részt vesz a patkányok első vemhességi szakaszának fenntartásában.

Az antiprolaktin hatás meghatározásához a nidációgátlás tesztjét [M. C. Shelesnyak, Amer. J. Physiol., 180, 47 (1955)] végeztük el patkányokon. A nidációgátlás az ergolin-származékoknál valószínűleg kölcsönhatásban áll a prolaktin-gátló képességgel [K. Rezabek és munkatársai, J. Pharm. Sci. 64, 1045 (1976)].

A Sprague Dowley törzsbe tartozó felnőtt nősténypatkányokat a ciklusuk középső szakaszában szaporodóképes hímpatkányokkal pároztattuk, és másnap reggel megvizsgáltuk a nőstény állatok hüvelyváladékát. A hímivar-sejtek jelenlétét a megtermékenyítés bizonyítékának és a vemhesség bekövetkezésének (1. nap) tekintettük.

A vizsgálni kívánt vegyületeket a 3. napon adtuk be orálisan vagy szubkután a 6–8 patkányból álló csoportoknak. A 14. napon az állatokat leöltük, és megvizsgáltuk, találhatók-e a méhben implantációs helyek.

Az implantációs helyek hiányát tekintettük a vegyületek hatékonysága kritériumának. Az ED_{50} -értékek meghatározásához különböző dózisokban adtuk be az állatoknak a vegyületeket. Összehasonlító anyagként 2-bróm- α -ergokriptint alkalmaztunk, amelynek mind a nidációgátló hatása [E. Flückiger és H. R. Wagner, Experientia, 24, 1130 (1968)], mind pedig az antiprolaktin hatása [C. L. Brooks és C. W. Welsch, Proc. Soc., Exp. Biol. Med., 146, 863 (1974)] ismert.

A vegyületek hánytató hatását a következőképpen vizsgáltuk. 15–20 kg közötti testsúlyú kancsókutyáknak intravénásan adtuk be a vegyületeket, és 1 órán át figyeltük az állatokat. Az ED_{50} -értékek meghatározásához dózisonként 5–6 állatot használtunk fel.

A farmakológiai vizsgálatokkal kapott eredményeket az I.–III. táblázat tartalmazza.

Az I. táblázatból kitűnik, hogy a találmány szerinti új ergolin-származékok, szubkután beadás esetén, egyes esetekben kétszer olyan hatékony nidációgátló hatásúak, mint a 2-bróm- α -ergokriptin.

Orális kezelés esetén (II. táblázat) az új vegyületeket hatékonysága 4–16-szorosa a 2-bróm- α -ergokriptin hatékonyságának.

A III. táblázatból jól látható, hogy az új ergolin-származékok kutyán 3–6-szor kevésbé hánytató hatásúak a 2-bróm- α -ergokriptinnél. Ennek következtében igen kedvező az új vegyületek hatékonyságának és elviselhetőségének aránya.

A fentebb ismertetett farmakológiai eredmények alapján valószínű, hogy az új vegyületek a gyógyászat több területén is előnyösen alkalmazhatók, ahol a 2-bróm- α -ergokriptin használható: így például a gyermekágyi tej kiválasztás és a nem-gyermekágyi tejcsurgás gátlására, a hiperprolaktinémia

miatti termékeltelenség, a Parkinson-kór vagy az akromegália kezelésére.

A vizsgálati eredményeket a következő táblázatokban tüntetjük fel:

I. táblázat

Nidációgátlás patkányokon
(szubkután beadás esetén)

Vegyület neve	ED_{50} (mg/kg) szubkután
6-metil-8-(hidroxi-acetil)-ergolin	0,5
8-(pivaloiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	1
8-(kaproiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	1
8-(benzoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	1
8-(nikotinoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	1
6-metil-8-(5'-bróm-nikotinoiloxi-acetil)-ergolin	0,5
8-(izonikotinoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	2
8-(2',6'-dimetoxi-benzoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	1
6-metil-8-(4'-metil-piperazino-acetil)-ergolin	1
6-metil-8-(piperidino-acetil)-ergolin	1
2-bróm- α -ergokriptin	1

II. táblázat

Nidációgátlás patkányokon
(orális beadás esetén)

Vegyület neve	ED_{50} (mg/kg) p. o.
6-metil-8-(hidroxi-acetil)-ergolin	0,5
8-(pivaloiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	0,5
8-(kaproiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	0,5
8-(benzoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	0,5
8-(nikotinoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	1
6-metil-8-(5'-bróm-nikotinoiloxi-acetil)-ergolin	0,5
8-(izonikotinoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	2
8-(2',6'-dimetoxi-benzoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin	0,5
6-metil-8-(piperidino-acetil)-ergolin	0,5
6-metil-8-(4'-metil-piperazino-acetil)-ergolin	1
2-bróm- α -ergokriptin	8

III. táblázat

Hánytató hatás kutyákon

Vegyület neve	ED ₅₀ (μg/kg) i. v.
6-metil-8-(hidroxi-acetil)- -ergolin	25
6-metil-8-(5'-bróm-nikotinoil- oxi-acetil)-ergolin	45
2-bróm-α-ergokriptin	7

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

1. példa

8-(Bróm-acetil)-6-metil-ergolin előállítás

10,8 g dihidrolizergsav 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült, 5,6 ml trietilamint tartalmazó szuszpenziójához -15 °C-on hozzáadunk 3,8 ml klórhangyasav-etilésztert. 6 óra elteltével a szuszpenziót szűrjük, és 16 g N-nitrozo-metil-karbamidból előállított diazometán-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át tartjuk 10 °C-on, majd az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot kloroformban felvesszük, és nátrium-karbonát-oldattal, majd pedig vízzel mossuk.

Az oldószer lepárlása után visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk. 5,8 g diazoketont (op. 163–165 °C) kapunk, amelyet 200 ml kloroformban oldunk. A kloroformos oldatba lassan brómhidrogéngázt vezetünk a savas kémhatás eléréséig. Az oldatot ezután 5 percig melegítjük vízfürdőn, nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk és szárazra pároljuk. 6,4 g 8-(bróm-acetil)-6-metil-ergolint kapunk, melynek olvadáspontja 180 °C (bomlik).

2. példa

8-(Bróm-acetil)-1,6-dimetil-ergolin előállítás

Az 1. példában ismertetett módon járunk el, azaz az eltéréssel, hogy 1-metil-dihidrolizergsavat alkalmazunk. 60%-os termeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, melynek olvadáspontja 188 °C (bomlik).

3. példa

8-(Bróm-acetil)-10-metoxi-6-metil-ergolin előállítás

Az 1. példában megadott módon járunk el, azaz az eltéréssel, hogy 10-metoxi-dihidrolizergsavat alkalmazunk. Ilyen módon 65%-os termeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, melynek olvadáspontja 165 °C (bomlik).

4. példa

8-(Bróm-acetil)-10-metoxi-1,6-dimetil-ergolin előállítás

5

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 10-metoxi-1-metil-dihidrolizergsavat alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 71%-os termeléssel kapjuk, melynek olvadáspontja 167 °C (bomlik).

10

5. példa

15

6-Metil-8-(5'-bróm-nikotinoiloxi-acetil)-ergolin előállítás

20

2,5 g 5-bróm-nikotinsav-káliumsó és 2,5 g 8-(bróm-acetil)-6-metil-ergolin 60 ml acetonnal készített oldatához 40 ml etanolt adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Az oldatot szűrjük, szárazra pároljuk, és a maradékot kloroformban felvesszük. A kloroformos oldatot mossuk, az oldószert vákuumban lepároljuk, és a visszamaradó anyagot acetontól kristályosítjuk. 2,6 g 6-metil-8-(5'-bróm-nikotinoiloxi-acetil)-ergolint kapunk, op. 185–187 °C.

25

30

6. példa

35

1,6-Dimetil-(5'-bróm-nikotinoiloxi-acetil)-ergolin előállítás

40

Az 5. példában megadott módon járunk el, azaz az eltéréssel, hogy 8-(bróm-acetil)-1,6-dimetil-ergolint alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 60%-os termeléssel kapjuk olaj alakjában.

7. példa

45

10-Metoxi-6-metil-8-(5'-bróm-nikotinoiloxi-acetil)-ergolin előállítás

50

Az 5. példában ismertetett módon járunk el, azaz az eltéréssel, hogy 10-metoxi-6-metil-8-(bróm-acetil)-ergolint alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 65%-os termeléssel kapjuk, op.: 162 °C (bomlik).

55

8. példa

60

6-Metil-8-(acetoxi-acetil)-ergolin előállítás

65

Az 5. példában megadott módon járunk el, azaz az eltéréssel, hogy káliumacetátot alkalmazunk. 80%-os termeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, op. 158–160 °C.

9. példa

6-Metil-8-(hidroxi-acetil)-ergolin előállítása

1,5 g 8-(bróm-acetil)-6-metil-ergolin és 1,5 g nátriumformiát 60 ml acetonnal és 20 ml vízzel készített oldatát 2 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Az oldatot ezután szárazra pároljuk, a maradékot kloroformban felveszük, és a szerves 10 fázist nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk. A kloroformot lepároljuk, és a maradékot aceton és petroléter elegyből kristályosítjuk. 0,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, op. 202–203 °C.

10. példa

6-Metil-8-(2'-pirrolkarboniloxi-acetil)-ergolin előállítása

Az 5. példában ismertetett módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy piroll-2-karbonsav-káliumsót alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 70%-os termeléssel kapjuk, op. 188–190 °C.

11. példa

1,6-Dimetil-8-(2'-pirrolkarboniloxi-acetil)-ergolin előállítása

A 10. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 8-(bróm-acetil)-1,6-dimetil-ergolint alkalmazunk. 55%-os termeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet. Op. 198–200 °C.

12. példa

8-(Benzoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin előállítása

Az 5. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy benzoészav-káliumsót alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 70%-os termeléssel kapjuk, op. 163–165 °C.

13. példa

8-(Izonikotinoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin előállítása

Az 5. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy izonikotinsav-nátriumsót alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 65%-os termeléssel kapjuk, op. 158–161 °C.

14. példa

8-(Kaproiloxi-acetil)-6-metil-ergolin előállítása

Az 5. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy kapronsav-nátriumsót alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 58%-os termeléssel kapjuk, op. 135–137 °C.

15. példa

8-(Pivaloiloxi-acetil)-6-metil-ergolin előállítása

Az 5. példában megadott járunk el, azzal az eltéréssel, hogy trimetil-ecetsav-káliumsót alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 80%-os termeléssel kapjuk, op. 155–156 °C.

16. példa

8-(Nikotinoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin előállítása

Az 5. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy nikotinsav-nátriumsót alkalmazunk. 67%-os termeléssel kapjuk a cím szerinti vegyületet, op. 172–174 °C.

17. példa

8-(2',6'-Dimetoxi-benzoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin előállítása

Az 5. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 2,6-dimetoxi-benzoészav-káliumsót alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 50%-os termeléssel kapjuk, op. 142–146 °C.

18. példa

8-(2',6'-Dimetil-benzoiloxi-acetil)-6-metil-ergolin előállítása

Az 5. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 2,6-dimetil-benzoészav-káliumsót alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 55%-os termeléssel kapjuk, op. 184–186 °C.

19. példa

6-Metil-8-(5'-metil-2'-pirimidil-merkaptó-acetil)-ergolin előállítása

0,22 g 5-metil-pirimidin-2-tiol-nátriumsó és 0,5 g 8-(bróm-acetil)-6-metil-ergolin 25 ml dimetilformamiddal készített oldatát 2 órán át tartjuk 80 °C-on. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (eluálószerként kloroformot alkalmazunk). 0,25 g cím szerinti vegyületet kapunk, op. 186–189 °C.

20. példa

6-Metil-8-(5'-metil-1,3,4-tiazol-2-il-merkaptó-acetil)-ergolin előállítása

A 19. példában ismertetett módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 5-metil-1,3,4-tiazol-2-tiol-nát-

riumsót alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 50%-os termeléssel kapjuk, op. 154–157 °C.

21. példa

6-Metil-8-(morfolino-acetil)-ergolin előállítása

0,9 g 8-(bróm-acetil)-6-metil-ergolin és 1 ml morfolin 20 ml etanollal készített oldatát 1 órán át tartjuk szobahőmérsékleten. Az oldószert ezután vákuumban lepároljuk, a maradékot kloroformban felvesszük, és a kloroformos extraktumot 2 n nátriumhidroxid-oldattal, majd pedig vízzel mossuk. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot acetone és petroléter elegyéből kristályosítjuk. 0,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, op. 178–180 °C.

22. példa

1,6-Dimetil-8-(morfolin-acetil)-ergolin és maleátja előállítása

A 21. példában ismertetett módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 8-bróm-acetil-1,6-dimetil-ergolint alkalmazunk. A nátrium-hidroxiddal, majd vízzel való mosás után kapott olajszerű anyagot felvesszük 50 ml étterrel és hozzáadunk 2 mólekvalensnyi maleinsavat. A maleátot kikristályosítjuk, olvadáspontja 198–200 °C. A kitermelés 1,6-dimetil-8-(morfolino-acetil)-ergolinra 45%.

23. példa

6-Metil-8-(dietyl-amino-acetil)-ergolin előállítása

A 21. példában ismertetett módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietylaminat alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 60%-os termeléssel kapjuk, op. 189–191 °C.

24. példa

6-Metil-8-(piperidino-acetil)-ergolin előállítása

A 21. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy piperidint alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 70%-os termeléssel kapjuk, op. 168–170 °C.

25. példa

6-Metil-8-(4'-metil-piperazino-acetil)-ergolin előállítása

A 21. példában ismertetett módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 4-metil-piperazint alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet 72%-os termeléssel kapjuk, op. 198–202 °C.

26. példa

6-Metil-8-(4'-fenil-piperazino-acetil)-ergolin és di-metánszulfonátja előállítása

5

A 21. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 4'-fenil-piperazint alkalmazunk. A 6-metil-8-(4'-fenil-piperazino-acetil)-ergolint 55% kitermeléssel kapjuk, a kapott anyaghoz 50 ml étert, majd az éteres oldathoz 2 mólekvalensnyi metánszulfonsavat adunk, így a cím szerinti terméket di-metánszulfonátja alakjában nyerjük, melynek olvadáspontja 219–221 °C.

15

27. példa

6-Metil-8-(4'-(p-metoxi-fenil)-piperazino-acetil)-ergolin és di-metánszulfonátja előállítása

20

A 21. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 4-(p-metoxi-fenil)-piperazint alkalmazunk, így a cím szerinti terméket kapjuk 65%-os kitermeléssel, a kapott terméket a 26. példában leírt módon eljárva di-metánszulfonátjává alakítjuk, melynek olvadáspontja 216–218 °C.

30

28. példa

6-Metil-8-(4'-(p-klór-fenil)-piperazino-acetil)-ergolin és di-metánszulfonátja előállítása

35

A 21. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 4-(p-klór-fenil)-piperazint alkalmazunk. A cím szerinti terméket 50%-os kitermeléssel kapjuk, és a 26. példában leírt módon di-metánszulfonátjává alakítjuk, melynek olvadáspontja 240–245 °C.

40

Szabadalmi igénypont:

45 Eljárás az (I) általános képletű 6-metil-8-acetil-ergolin-származékok – ahol a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy metoxicsop-

50 R₂ jelentése hidrogénatom vagy metilcsop-

X jelentése hidroxilcsoport vagy R₃COO–, –SR₄ vagy –NR₅R₆ általános képletű csoport, ahol

55 R₃ jelentése 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, vagy adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsop-

60 tal helyettesített fenilcsoport, vagy adott esetben egy halogénatommal helyettesített 5- vagy 6-tagú 1 nitrogénatomot tartalmazó telítetlen heterociklusos csoport,

R₄ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített pirimidil- vagy tiazolilcso-

65

port,

R_5 és R_6 jelentése külön-külön 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy a szomszédos nitrogén-atommal együtt 5- vagy 6-tagú, 1 vagy 2 nitrogénatomot vagy 1 nitrogén- és 1 oxigénatomot tartalmazó telítetlen vagy telített heterociklusos csoport, mely adott esetben egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, egy fenilcsoporttal, egy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoporttal vagy egy halogénatommal helyettesített fenilcsoporttal van szubsztituálva —

valamint gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (Ia) általános képletű 6-metil-8-(bróm-acetil)-ergolin-származékot — ahol a képletben R_1 és R_2 jelentése a tárgyi körben megadott — egy hidroxil-, R_3 COO— vagy R_4 S— általános képletű csoportot tartalmazó, vagy egy NHR_5R_6 általános képletű nukleofil reagenssel reagáltatunk — a képletekben R_3 , R_4 , R_5 és R_6 jelentése a tárgyi körben megadott — és a kapott bázist kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk.

15

 1 rajz

1/1

