



GRAD PRO VYNALEZY A OBJEVY

(22) Přihlášeno 05 12 77
(21) (PV 8087-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 12 76
{50746/76} Velká Británie

(40) Zveřejněno 15 09 80

[45] Vydáno 15 02 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/02

(72)
Autor vynálezu

BEACCO ENZO, BERNARDI LUIGI, DI SALLE ENRICO, FALCONI GIOVANNI
a PATELLI BIANCA, MILÁN (Italie)

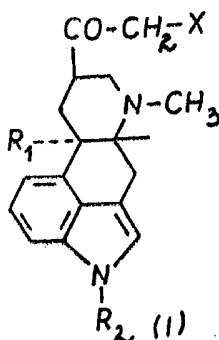
(73)
Majitel patentu

SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA, S.p.A., MILÁN (Italie)

(54) Způsob výroby nových derivátů ergolinu

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů ergolinu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů ergolinu obecného vzorce I.



v němž znamená

R₁ vodík nebo methoxyskupinu,
R₂ vodík nebo methylovou skupinu a
X hydroxyskupinu, skupinu R₃COO-, -SR₄
nebo -NR₅ R₆, přičemž znamená
R₃ přímou nebo rozvětvenou alkylovou

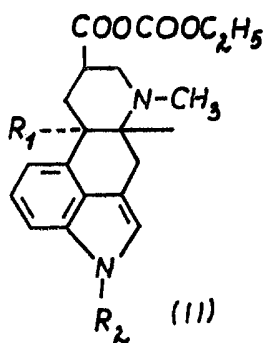
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě chlorem, bromem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo heterocyklickou skupinou substituovanou fenylovou skupinu.

R₄ fenylovou skupinu, pyrimidinovou skupinu nebo 1,3,4-thiazolovou skupinu a

R5 a R6 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří piperidinový, morfolinový nebo piperazinový kruh, a jejich soli s farmaceuticky použitelnými kyselinami.

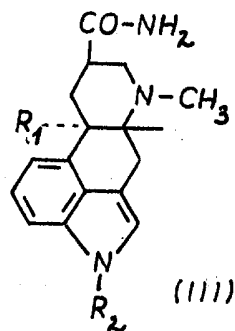
„Heterocyklickou skupinou“ se rozumí 5- nebo 6-členný kruh, který obsahuje 1 až 3 heteroatomy, jako je dusík, kyslík a síra. Heterocyklický kruh je nasycen nebo je popřípadě substituován halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou CONHNH₂ a COOH.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli vyrábějí tím, že se na smíšený anhydrid ergolin-8-karboxylové kyseliny obecného vzorce II,



v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, působí diazomethanem, přitom získaný diazoketon obecného vzorce III,



v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, se nechá reagovat s kyselinou bromovodíkovou za vzniku bromketonu, tj. sloučeniny vzorce I, v němž X znamená brom, který se pak nechá reagovat s nukleofilním činidlem, jako činidlem obsahujícím skupinu HO-, R₃COO-, R₄S- nebo -NR₅R₆, přičemž R₃, R₄, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam, v rozpouštědle, jako v acetonu, methanolu, ethanolu, ve směsi acetonu a ethanolu, nebo v dimethylformamidu při teplotě 25 až 100 °C, načež se takto získaný produkt izoluje ve formě volné báze nebo ve formě soli farmaceuticky použitelné kyseliny.

Nové sloučeniny podle vynálezu mají u krys silnou antiprolaktinovou účinnost a u psů nízkou dávivou (emetickou) účinnost. Prolaktin se považuje za jediný hypofyzární hormon, který se účastní při udržování prvního stupně březosti u krys.

Ke zjištění antiprolaktinové účinnosti byl

u krys použit test brzdicí nidaci [M. C. Sheslesnyak, Amer. J. Physiol. **180**, 47, 1955], který je pravděpodobně u derivátů ergolinu v korelaci s brzdicí schopností prolaktinu [K. Režabek a j., J. Pharm. Sci., **64**, 1045 (1976)].

Dospělé samice krys kmene Sprague Dawley v proestru byly kopulovány se samci krys schopnými oplodnit a příštího dne byl vyšetřen jejich vaginální výměšek.

Přítomnost spermatozoí byla považována za důkaz oplodnění a začátku gravidity (1. den).

Sloučeniny, které se testovaly, byly aplikovány perorálně nebo podkožně 3. den skupinám 6 až 8 krys. 14. den byla zvířata usmrcena a děloha byla vyšetřována na přítomnost míst implantace.

Kritériem účinnosti byla absence míst implantace. Pro zhodnocení ED₅₀ bylo testováno několik dávek. Jako standardní referenční přípravek byl použit bromokriptin, který je znám jak pro svou antinidační účinnost [E. Flückiger a H. R. Wagner, Experientia, **24**, 1130, 1968], tak také pro svou antiprolaktinovou účinnost [C. L. Brooks a C. W. Welsch, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **146**, 863, 1974]. Dávivá účinnost některých sloučenin u samčích psů Beagle o váze 15 až 20 kg byla vyšetřována pomocí intravenózní aplikace. Zvířata byla pozorována jednu hodinu. Pro zhodnocení ED₅₀ bylo použito 5 až 6 zvířat na jednu dávku.

Získané výsledky vyplývají z následujících tabulek.

Z tabulky 1 je zřejmé, že nové deriváty ergolinu aplikované podkožně mají stejnou nebo dokonce dvojnásobnou účinnost jakožto nidační inhibitory ve srovnání s bromokriptinem.

Po peronální aplikaci (tabulka 2) je síla nových derivátů čtyř až šestnáctinásobná ve srovnání s bromokriptinem.

Z tabulky 3 vyplývá, že dva z derivátů ergolinu jsou u psů 3 až 6 krát méně emeticky účinné nežli bromokriptin. Poměr účinností a snášenlivostí nových sloučenin se zdá tudíž velmi vysoký.

Na základě výše uvedených výsledků je možno předpokládat, že nové deriváty mohou nalézt v mnohých terapeutických oblastech výhodné klinické použití, kde se používá bromokriptin, jako k potlačování puerperální laktace, nepuerperální galaktorrhoe, k ošetřování při neplodnosti vzhledem k hyperprolaktinové anemii, při Parkinsonově nemoci, anebo akromegalli.

Vztahová číslo sloučenin vyplývají z následujících příkladů.

Tabulka 1

Potlačování nidace u krys (podkožní aplikace)

Sloučeniny 355/	ED ₅₀ mg/kg podkožně
615	0,5
1011	1
992	1
1000	1
1012	1
613	0,5
991	2
1013	1
611	1
1014	1
bromokriptin	1

Tabulka 2

Potlačování nidace u krys (perorální aplikace)

Sloučeniny 355/	ED ₅₀ mg/kg perorálně
615	0,5
1011	0,5
992	0,5
1000	0,5
1012	1
613	0,5
991	2
1013	0,5
611	0,5
1014	1
bromokriptin	8

Tabulka 3

Emetická účinnost u psů

Sloučeniny 355/	ED ₅₀ mcg/kg intravenózně
615	25
613	45
bromokriptin	7

Následující příklady podrobněji objasní vynález, aniž jej nějakým způsobem omezují.

Příklad 1

8-bromacetyl-6-methylergolin

K suspenzi 10,8 g kyseliny dihydrolysergové v 200 ml bezvodého tetrahydrofuranu, obsahujícího 5,6 ml triethylaminu, bylo přidáno 3,8 ml ethylchloromravenčanu při -15 °C. Po 6 hodinách byla suspenze filtrována a byl k ní přidán roztok diazomethanu, vyrobený ze 16 g N-nitrosomethylmočoviny. Roztok byl ponechán přes noc při 10 °C, načež bylo rozpustidlo odpařeno ve vakuu a zby-

tek byl pohlcen v chloroformu a promyt roztokem Na₂CO₃ a potom vodou.

Při odpaření rozpustidla zůstal zbytek, který byl chromatografován na sloupci silikagelu, přičemž bylo získáno 5,8 g diazoketonu, bod tání 163 až 165 °C, které byly rozpuštěny ve 200 ml chloroformu. Do roztoku chloroformu se pomalu přiváděl plyný bromovodík, až nastala kyselá reakce. Roztok se zahříval 5 minut na vodní lázni, promyl se NaHCO₃ a odpařil se k suchu, přičemž se získalo 6,4 g 8-bromacetyl-6-methylergolinu.

Příklad 2

8-bromacetyl-1,6-dimethylergolin

Postupuje se jako v příkladu 1, avšak použije se 1-methyldihydrolysergová kyselina. Získá se 60% výtěžek titulní sloučeniny.

Příklad 3

8-bromacetyl-10-methoxy-6-methylergolin

Postupuje se jako v příkladu 1, avšak použije se 10-methoxydihydrolysergová kyselina. Získá se 65% výtěžek titulní sloučeniny.

Příklad 4

8-bromacetyl-10-methoxy-1,6-dimethylergolin

Postupuje se jako v příkladu 1, avšak použije se 10-methoxy-1-methyldihydrolysergová kyselina. Získá se 71% výtěžek titulní sloučeniny.

Příklad 5

6-methyl-8-(5'-bromnikotinoyloxyacetyl)ergolin (355/613)

K roztoku 2,5 g 5-bromnikotinátu draselného a 2,5 g 8-bromacetyl-6-methylergolinu v 60 ml acetonu bylo přidáno 40 ml ethylalkoholu a 2 hodiny bylo udržováno pod zpětným chladičem. Roztok se odfiltroval, odpařil k suchu a zbytek byl pohlcen v chloroformu. Roztok chloroformu se promyl a rozpustidlo se odpařilo ve vakuu, přičemž se získal zbytek, který vykrytalizoval z acetonu; přitom se získalo 2,6 g 6-methyl-8-5'-bromnikotinoyloxyacetyl)ergolinu, bod tání 185 až 187 °C.

Příklad 6

1,6-dimethyl-5'-bromnikotinoyloxyacetyl)ergolin (355/1020)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak použije se 8-bromacetyl-1,6-dimethylergolin. Získá se 60% výtěžek titulní sloučeniny ve formě oleje.

Příklad 7

10-methoxy-6-methyl-8-(5'-bromnikotinoyloxyacetyl)ergolin (355/600)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak použije se 10-methoxy-6-methyl-8-bromacetyl-ergolin. Získá se 65% výtěžek titulní sloučeniny.

Příklad 8

6-methyl-8-acetoxyacetyl-ergolin (355/612)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak použije se octan draselný. Získá se 80% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 158 až 160 stupňů Celsia.

Příklad 9

6-methyl-8-hydroxyacetyl-ergolin (355/615)

Roztok 1,5 g mravenčanu sodného a 1,5 g 8-bromacetyl-6-methyl-ergolinu v 60 ml acetonu a 20 ml vody se udržuje 2 hodiny pod zpětným chladičem. Roztok se odpaří k suchu zbytek se pohltí v chloroformu a organická fáze se promyje roztokem NaHCO₃. Při odpaření chloroformu zůstává zbytek, který vykristalizuje z aceton-petroletheru. Získá se 0,8 g titulní sloučeniny, bod tání 202 až 203 °C.

Příklad 10

6-methyl-8-hydroxyacetyl-ergolin-2'-pyrrolkarboxylát (355/624)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak použije se 2-pyrrolkarboxylát draselný. Získá se 70% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 188 až 190 °C.

Příklad 11

1,6-dimethyl-8-hydroxyacetyl-ergolin-2'-pyrrolkarboxylát (355/632)

Postupuje se jako v příkladu 10, avšak použije se 8-bromacetyl-1,6-dimethyl-ergolin. Získá se 55% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 198 až 200 °C.

Příklad 12

8-benzoyloxyacetyl-6-methyl-ergolin (355/1000)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak použije se benzoát draselný. Získá se 70% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 163 až 165 stupňů Celsia.

Příklad 13

8-isonikotinoyloxyacetal-6-methyl-ergolin (355/991)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak používá se isonikotinát sodný. Získá se 65% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 158 až 161 °C.

Příklad 14

8-kaproyloxyacetal-6-methyl-ergolin (355/992)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak používá se kaproát sodný. Získá se 58% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 135 až 137 stupňů Celsia.

Příklad 15

8-pivaloyloxyacetal-6-methyl-ergolin (355/1011)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak používá se pivalát draselný. Získá se 80% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 155 až 156 stupňů Celsia.

Příklad 16

8-nikotinoyloxyacetyl-6-methyl-ergolin (355/1012)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak používá se nikotinát sodný. Získá se 67% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 172 až 174 stupňů Celsia.

Příklad 17

[8-(2',6'-dimethoxybenzoyloxyacetyl)-6-methyl-ergolin (355/1013)]

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak používá se 2,6-dimethoxybenzoát draselný. Získá se 50% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 142 až 146 °C.

Příklad 18

8-(2',6'-dimethylbenzoyloxyacetyl)-6-methyl-ergolin (355/1023)

Postupuje se jako v příkladu 5, avšak používá se 2,6-dimethylbenzoát draselný. Získá se 55% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 184 až 186 °C.

Příklad 19

6-methyl-8-(5'-methyl-2'-pyrimidylmerkapt)acetyl-ergolin (355/1019)

Roztok 220 mg 5-methylpyrimidin-2-thiolátu sodného a 500 mg 8-bromacetyl-6-methyl-ergolinu v 25 ml dimethylformamidu se udržuje 2 hodiny při 80 °C. Rozpuštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (eluční prostředek chlo-

roform), přičemž se získá 250 mg titulní sloučeniny, bod tání 186 až 189 °C.

Příklad 20

6-methyl-8-(5'-methyl-2'-1,3,4-thiazolylmerkapto)acetylergolin (355/1022)

Postupuje se jako v příkladu 19, avšak používá se 5-methyl-1,3,4-thiazol-2-thiolát sodný. Získá se 50% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 154 až 157 °C.

Příklad 21

6-methyl-8-morfolinoacetylergolin (355/614)

Roztok 0,9 g 8-bromacetyl-6-methylergolinu a 1 ml morfolinu v 20 ml ethylalkoholu se udržuje 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpustidlo se odpaří ve vakuu, zbytek se pohltí v chloroformu a extrakt chloroformu se vymyje 2 N NaOH a potom vodou. Při odpaření rozpustidla ve vakuu zůstává zbytek, který vykrystalizuje z acetonpetroletheru. Získá se 0,7 g titulní sloučeniny, bod tání 178 až 180 °C.

Příklad 22

1,6-dimethyl-8-morfolinoacetylergolin (355/633)

Postupuje se jako v příkladu 20, avšak používá se 8-bromacetyl-1,6-dimethylergolin. Získá se 45% výtěžek titulní sloučeniny, která je ve formě maleátu, bod tání 198 až 200 stupňů Celsia.

Příklad 23

6-methyl-8-diethylaminoacetylergolin (355/625)

Postupuje se jako v příkladu 20, avšak používá se diethylamin. Získá se 60% výtěžek titulní sloučeniny bod tání 189 až 191 °C.

Příklad 24

6-methyl-8-piperidinoacetylergolin (355/611)

Postupuje se jako v příkladu 20, avšak používá se piperidin. Získá se 70% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 168 až 170 °C.

Příklad 25

6-methyl-8-(4'-methylpiperazino)acetylergolin (355/1014)

Postupuje se jako v příkladu 20, avšak používá se 4-methylpiperazin. Získá se 72% výtěžek titulní sloučeniny, bod tání 198 až 202 °C.

Příklad 26

6-methyl-8-(4'-fenylpiperazino)acetylergolin (355/1083)

Postupuje se jako v příkladu 21, avšak za použití 4'-fenylpiperazinu. 6-Methyl-8-(4'-fenylpiperazino)acetylergolin se získá v 55 procentním výtěžku. Teplota tání dimethansulfonátu činí 219 až 221 °C.

Příklad 27

6-methyl-8-(4'-p-methoxyfenylpiperazino)acetylergolin (355/1087)

Postupuje se jako v příkladu 21, avšak za použití 4-p-methoxyfenylpiperazinu. Získá se 6-methyl-8-(4'-p-methoxyfenylpiperazino)acetylergolin v 65% výtěžku. Dimethansulfonát této sloučeniny taje při 216 až 218 °C.

Příklad 28

6-methyl-8-(4'-p-chlorfenylpiperazino)acetylergolin (355/1084)

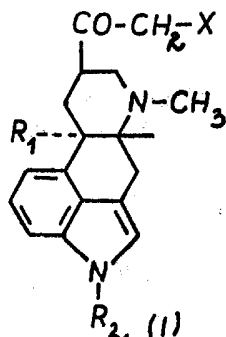
Postupuje se jako v příkladu 21, avšak za použití 4-p-chlorfenylpiperazinu. Získá se 6-methyl-8-(4'-p-chlorfenylpiperazino)acetylergolin v 50% výtěžku. Dimethansulfonát této sloučeniny taje při 240 až 245 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů ergolinu
obecného vzorce I,

v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, působí diazomethanem, přitom získaný diazoketon obecného vzorce III,



v němž znamená

R₁ vodík nebo methoxyskupinu,

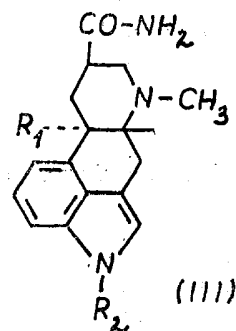
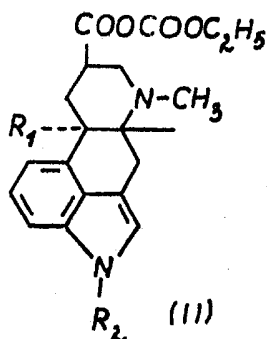
R₂ vodík nebo methylovou skupinu a

X hydroxyskupinu, skupinu R₃COO-, -SR₄ nebo -NR₅R₆, přičemž znamená

R₃ přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě chlorem, bromem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo heterocyklickou skupinou substituovanou fenylovou skupinu,

R₄ fenylovou skupinu, pyrimidinovou skupinu nebo 1,3,4-thiazolovou skupinu a

R₅ a R₆ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří piperidinový, morfolinový nebo piperazinový kruh, a jejich soli s farmaceuticky použitelnými kyselinami, vyznačující se tím, že se na smíšený anhydrid ergolin-8-karboxylové kyseliny obecného vzorce II,



v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, se nechá reagovat s kyselinou bromovodíkovou za vzniku bromketonu, tj. sloučeniny vzorce I, v němž X znamená brom, který se pak nechá reagovat s nukleofilním činidlem, jako činidlem obsahujícím skupinu HO- R₃COO- R₄S- nebo -NR₅R₆, přičemž R₃, R₄, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam, v rozpouštědle, jako v acetonu, ethanolu, ve směsi acetonu a ethanolu, nebo v dimethylformamidu, načež se takto získaný produkt izoluje ve formě volné báze nebo ve formě soli farmaceuticky použitelné kyseliny.