

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 132 016

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polski 11-11-1982

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 80 06 11 /P. 234750/

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 82 09 13

Opis patentowy opublikowano: 1987 05 30

Int. Cl.³ C07D 519/02

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: SANDOZ Aktiengesellschaft, Bazylea /Szwajcaria/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH ERGOPEPTYNY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych ergopeptyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla lub rodnik benzylowy; R_3 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla; R_5 oznacza atom wodoru, R_6 i R_7 razem tworzą wiązanie pojedyncze, albo każdy z symboli R_6 i R_7 oznacza atom wodoru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

We wzorze 1 symbol R_1 oznacza przykładowo rodnik metylowy lub izopropylowy, R_2 oznacza przykładowo rodnik benzylowy, korzystnie oznacza rozgałęziony rodnik alkilowy o 3 lub 4 atomach węgla, R_3 oznacza przykładowo rodnik n-propylowy lub izopropylowy, korzystnie rodnik metylowy. Symbol R_4 korzystnie oznacza atom wodoru, R_6 i R_7 korzystnie tworzą wiązanie.

Związki o wzorze 1 mogą występować w postaci dwóch grup izomerów, mianowicie związków o konfiguracji 8R i związków o konfiguracji 8S. Korzystnymi związkami są związki o wzorze 1 z konfiguracją 8R.

W szwajcarskim opisie patentowym nr 588 485 opisano wytwarzanie szerokiej klasy substratów, obejmując pośród innych związków związki o wzorze 1 z konfiguracją 8R, w których R_3 oznacza rodnik metylowy, a R_6 i R_7 oznaczają atomy wodoru. W tym opisie patentowym nie został jednak wymieniony żaden peptydoalkaloid sporyszu, podstawiony w położeniu 2. Poza tym dla tej klasy związków nie wspomniano o możliwości stosowania terapeutycznego.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych pochodnych ergopeptyny i ich soli addycyjnych z kwasami, polega na tym, że wprowadza się grupę metylową w położenie 2 związku o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

Wprowadzenie grupy metylowej można przeprowadzać analogicznie do znanych metod. Przykładowo do 9,10-dwuwodoropeptydoalkaloidów sporyszu dochodzi się drogą 2-amino-metylowania i następnej hydrogenolizy odpowiednich związków niepodstawionych w położeniu 2.

Korzystnie wprowadzenie grupy metylowej przeprowadza się w dwóch etapach, przy czym pierwszy etap jest wprowadzeniem grupy zawierającej siarkę, a drugi etap jest redukcją tej grupy.

Grupę zawierającą siarkę można wprowadzić np. drogą reakcji związków o wzorze 2 ze związkami o wzorze 3, w którym R_8 oznacza dającą się redukować do grupy metylowej grupę o wzorze 4, w którym R_9 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzylowy, R_{10} oznacza atom wodoru albo grupę $-S-R_{11}$, w której R_{11} oznacza niższy rodnik alkilowy, grupę benzylową albo wraz z R_9 oznacza grupę o wzorze $-CH_2/n-$, gdzie n oznacza 2 lub 3, grupę $-CH_2-S-CH_2-$ albo grupę o wzorze 5, a L oznacza łatwo odszczepialną grupę.

Redukcję można prowadzić na znanej drodze, przykładowo na drodze katalitycznej, przy czym jako katalizator szczególnie odpowiedni jest nikiel Raney'a o średniej aktywności. Reakcję można prowadzić w środowisku rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji, korzystnie w środowisku mieszaniny aceton-dwumetyloformamid.

Redukcję przeprowadza się korzystnie w temperaturze pokojowej, co jest możliwe po wstępnej obróbce niklu Raney'a. W tych łagodnych warunkach np. ewentualnie obecne wiązanie podwójne w położeniu 9,10 szkieletu kwasu lizergowego prawie nie zostaje naruszone. Wstępna obróbka katalizatora z niklu Raney'a następuje np. w ten sposób, że wodną zawiesinę tego katalizatora częściowo zastępuje się mieszaniną aceton-dwumetyloformamid.

Redukcja może też następować za pomocą odpowiedniego reduktora, takiego jak borowodorek sodowy, wodorek litowoglinowy i podobne wodorki, w obecności soli metalu, takich jak sole miedzi, cynku, tytanu i niklu itp., w środowisku protonowego lub aprotowego rozpuszczalnika. Szczególnie odpowiednim okazał się być wytworzony in situ borek niklu w glikolu etylenowym.

Korzystnymi rodnikami R_8 są grupy 1,3-ditienyl-2-owe i 2-/1,3/-ditiolanowe. Związki o wzorze 1 można wyodrębniać i oczyszczać w znany sposób. O ile wytwarzanie substratów nie zostało podane, to albo są one znane, albo mogą być wytwarzane znanymi metodami albo metodami analogicznymi do przedstawionych w opisie. Związki o wzorze 1 nie zostały dotąd opisane w literaturze. W próbach na zwierzętach wykazują one interesujące właściwości farmakologiczne i mogą być przeto stosowane jako środki lecznicze. Zwłaszcza wykazują te związki działanie stymulujące receptory dopaminy. Te nowe substancje ze względu na swe właściwości dopaminergiczne mogą znaleźć zastosowanie do leczenia parkinsonizmu.

Ponadto związki o wzorze 1 wykazują działanie powstrzymujące wydzielanie prolaktyny i stąd też mogą znaleźć zastosowanie np. do leczenia akromegalii. Wykazują one także czynność psychostymulującą i podwyższającą czujność. Są one dlatego wskazane przy uszkodzeniach naczyń mózgowych, przy stwardnieniu naczyń mózgu, przy niewydolności mózgu lub przy utracie świadomości z powodu urazów czaszki. Poza tym związki o wzorze 1 wykazują czynność przeciwdepresyjną i dlatego mogą być stosowane jako leki przeciwdepresyjne. Wreszcie wykazują one czynność tonizującą naczynia, a do tego efekty ośrodkowe i wywierają wpływ na parametry krążenia obwodowego i ośrodkowego. Stąd też mogą one znaleźć zastosowanie w przypadku leczenia migren i dolegliwości ortostatycznych lub w profilaktyce zakrzepicy.

Wprowadzenie grupy metylowej w położeniu 2 znanych związków daje niespodziewany efekt w wielostronnym i silnie zaznaczonym działaniu farmakologicznym. Przykładowo działanie hamujące wydzielanie prolaktyny nowych związków jest 10-50 krotnie wyższe, niż związków znanych. Uwidocznione jest to w poniższym zestawieniu, w którym wartości ED_{50} odnoszą się do testu na hamowanie implantacji u szczura.

Związek	ED_{50} /mg/kg/
α -ergokryptyna	1,15
2-metylo- α -ergokryptyna	0,14
9,10-dwuwodoro- α -ergokryptyna	4,8
9,10-dwuwodoro-2-metylo- α -ergokryptyna	0,11

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można mieszać z konwencjonalnymi, farmakologicznie dopuszczalnymi rozcieńczalnikami lub nośnikami oraz z ewentualnie innymi substancjami pomocniczymi i aplikować doustnie lub pozajelitowo. Mogą one być podawane doustnie jako tabletki, dyspergowalne pudry, granulaty, kapsułki, syropy, zawiesiny, roztwory i eliksiry, a pozajelitowo jako roztwory lub zawiesiny, np. jako wyjałowione roztwory wodne do wstrzykiwań. Doustne preparaty mogą zawierać jeden lub kilka dodatków, takich jak środki słodzące, środki polepszające smak,

barwniki i środki konserwujące, w celu sporządzania smacznego preparatu o estetycznym wyglądzie. Tabletki mogą zawierać substancję czynną zmieszaną z konwencjonalnymi, farmakologicznie dopuszczalnymi środkami pomocniczymi, np. z obojętnymi rozcieńczalnikami takimi jak węglan potasowy, węglan sodowy, laktoza i talk, ze środkami ułatwiającymi granulowanie lub rozkruszającymi tabletkę, takimi jak skrobia lub kwas alginowy, ze środkami wiążącymi, takimi jak skrobia lub żelatyna, ze środkami poślizgowymi, takimi jak stearynian magnezu, kwas stearynowy i talk. Tabletki te można powlekać znanymi metodami, by opóźnić rozpad i resorpcję w przewodzie żołądkowo-jelitowym i by aktywność mogła rozszerzyć się na dłuższy okres czasu. Również w zawiesinach, syropach i eliksirach substancja czynna może być zmieszana z substancjami pomocniczymi, praktykowanymi przy sporządzaniu takich preparatów, np. ze środkami ułatwiającymi sporządzanie zawiesin, takimi jak metyloceluloza, tragakant i alginian sodowy, ze zwiłzaczami, takimi jak lecytyna, stearynian poliokeetylowy i sorbitanomonooleinian poliokeetylenowy, i ze środkami konserwującymi, takimi jak p-hydroksybenzoesan etylowy. Kapsułki mogą zawierać substancję czynną jako samodzielną składnik lub zmieszaną ze stałym rozcieńczalnikiem, takim jak węglan potasowy, fosforan potasowy lub kaolin. Preparaty do wstrzykiwań sporządza się również na drodze tradycyjnej. Preparaty farmaceutyczne zawierają do około 90% substancji czynnej; uzupełnionej nośnikiem lub dodatkami. Ze względu na sporządzanie i aplikowanie korzystnymi są stałe postacie dawek, takie jak tabletki lub kapsułki.

Dawkowanie powyższych preparatów zależne jest oczywiście od zastosowanej substancji, rodzaju podawania i sposobu leczenia. Na ogół jednak osiąga się zadowalające wyniki dawkami około 0,01 do 10 mg/kg wagi ciała. Dawkowanie może być jednorazowe w ciągu dnia, lub w razie potrzeby podzielone na kilka dawek częściowych. Dla większych ssaków dawka dzienna kształtuje się w zakresie od około 0,5 do 100 mg substancji, odpowiednie postacie preparatów, np. do podawania doustnego zawierają na ogół 0,1 do 50 mg substancji czynnej prócz stałych lub ciekłych nośników bądź rozcieńczalników.

Podane niżej przykłady wytwarzania bliżej objaśniają wynalazek. Temperatura podana jest w stopniach Celsjusza i jest niekorygowana.

P r z y k ł a d I. 2-metylo- α -ergokryptyna.

a/ 2-/1,3-ditienylo/-2/- α -ergokryptyna. Do energicznie mieszanego, ochłodzonego do temperatury -15° roztworu około 1,2 równoważników 2-chloro-1,3-ditianu w absolutnym chloroformie wkrapla się prędko roztwór 11,5 g /20 mmoli/ α -ergokryptyny w chloroformie. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury około $5-10^{\circ}$ wobec natychmiastowego wytrącenia czarnego, maziowego osadu. Nadal miesza się w ciągu 10 minut w tej temperaturze i poddaje obróbce. W celu obróbki alkalicznej się 2n roztworem sody, a następnie ekstrahuje się układem chlorek metylenu/metanol /9:1/. Warstwy organiczne przemywa się nasycenym roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się 16,7 g pomarańczowo-brunatnej pianki, którą można bezpośrednio stosować w następnym odsalczaniu, albo po oczyszczeniu na 50-krotnej ilości żelu krzemionkowego za pomocą 2% metanolu w chlorku metylenu jako eluencie i po następnym dodaniu równoważnikowej ilości kwasu maleinowego krystalizować w postaci wodoromaleinianu z układu octan etylowy/eter, otrzymując produkt o temperaturze topnienia $163-165^{\circ}$ /z rozkładem/ i o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = +111^{\circ} /c = 0,55$ w dwumetyloformamidzie/.

b/ 2-metylo- α -ergokryptyna. Wodną zawiesinę 105 ml niklu Raney'a W-6 w atmosferze azotu kilkakrotnie pławi się w 100 ml układu aceton/dwumetyloformamid /8:2/, aż wyższa warstwa roztworu podczas rozcieńczania chlorkiem metylenu nie wykazuje już praktycznie żadnego zmętnienia /około 3-4 krotnie/. 7,5 g otrzymanego według punktu a/ surowego produktu w 150 ml acetonu, zawierającego 20% dwumetyloformamidu, dodaje się szybko do zawiesiny 105 ml tego wstępnie obrobionego niklu Raney'a w 100 ml takiej samej mieszaniny rozpuszczalnikowej. Po upływie 15 minut mieszania w temperaturze pokojowej /co najwyżej 30° / odsącza się katalizator, przemywa w kilku porcjach za pomocą około 300 ml wyżej stosowanej mieszaniny rozpuszczalnikowej i rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią. Otrzymuje się brunatną piankę, którą rozpuszcza się w etanolu i po dodaniu 1 równoważnika kwasu fumarowego krystalizuje w postaci wodorofumaranu o temperaturze topnienia $181-184^{\circ}$ /z rozkładem/ i o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = +25,1^{\circ} /c = 0,2$ w etanolu/.

Analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I można także wytwarzać 2-metylo- -ergo-kryptyninę o temperaturze topnienia 225-227° /rozkład/ z CH_2Cl_2 / eteru: $[\alpha]_D^{20} = +412^\circ /c = 0,4$ w chloroformie/.

Podane niżej w przykładach II-XVII związki o wzorze 1 można wytwarzać sposobem analogicznym jak w przykładzie I.

P r z y k ł a d II. 2-metyloergotaminina. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter etylowy. Temperatura topnienia 219-221° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = +398^\circ /c = 1,0$ w chloroformie/.

P r z y k ł a d III. 2-metyloergotamina. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/benzen. Temperatura topnienia 169-171° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ /c = 1,0$ w chloroformie/.

P r z y k ł a d IV. 1,2-dwumetyloergotamina. Krystalizacja w postaci wodorowinianu z absolutnego etanolu. Temperatura topnienia 178-179°: $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ /c = 1,0$ w dwumetyloformamidzie/.

P r z y k ł a d V. 2-metylo-6-nor-6-izopropilo-9,10-dwuwodoroergotamina. Krystalizacja z metanolu. Temperatura topnienia 172° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ /c = 1,3$ w chlorku metylenu/.

P r z y k ł a d VI. 2-metylo-9,10-dwuwodoro- β -ergokryptyna. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter etylowy. Temperatura topnienia 187-190° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ /c = 0,4$ w chloroformie/.

P r z y k ł a d VII. 2-metylo-9,10-dwuwodoroergotamina. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/octan etylowy. Temperatura topnienia 185-186° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = -77,5^\circ /c = 1,0$ w pirydynie/.

P r z y k ł a d VIII. 2-metylo-9,10-dwuwodoroergokryptyna. Krystalizacja w postaci wodorofumaranu z układu chlorek metylenu/octan etylowy. Temperatura topnienia 191-192°: $[\alpha]_D^{20} = -13,9^\circ /c = 0,6$ w metanolu/.

P r z y k ł a d IX. 2-metylo-9,10-dwuwodoroergonina. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/benzen. Temperatura topnienia 174-176° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ /c = 1,0$ w pirydynie/.

P r z y k ł a d X. 2-metylo-9,10-dwuwodoroergokornina. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/benzen. Temperatura topnienia 172-174° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ /c = 1,0$ w pirydynie/.

P r z y k ł a d XI. 2-metylo-9,10-dihydro- α -ergokryptyna. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter etylowy. Temperatura topnienia 179-182°C /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = -2,4^\circ /c = 0,55$ w chloroformie/.

P r z y k ł a d XII. 2-metylo-2 β -izopropilo-5 α -n-butyloergopeptyna. Krystalizacja w postaci wodorofumaranu z układu octan etylowy/acetan. Temperatura topnienia 157-160° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ /c = 0,55$ w dwumetyloformamidzie/.

P r z y k ł a d XIII. 2-metyloergokryptyna. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter izopropylowy. Temperatura topnienia 165-168° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = +40,9^\circ /c = 0,45$ w dwumetyloformamidzie/.

P r z y k ł a d XIV. 2-metylo- β -ergokryptyna. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter izopropylowy. Temperatura topnienia 177-180° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = +30,0^\circ /c = 0,53$ w dwumetyloformamidzie/.

P r z y k ł a d XV. 2-metyloergokornina. Krystalizacja w postaci wodorofumaranu z układu octan etylowy/etanol. Temperatura topnienia 186-189° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = +40,7^\circ /c = 0,59$ w dwumetyloformamidzie/.

P r z y k ł a d XVI. 2-metylo-6-demetylo-2 β -izopropilo-5 α -izobutyloergopeptyna. Krystalizacja z układu chlorek metylenu/eter etylowy. Temperatura topnienia 172-175° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = +60,0^\circ /c = 0,21$ w dwumetyloformamidzie/.

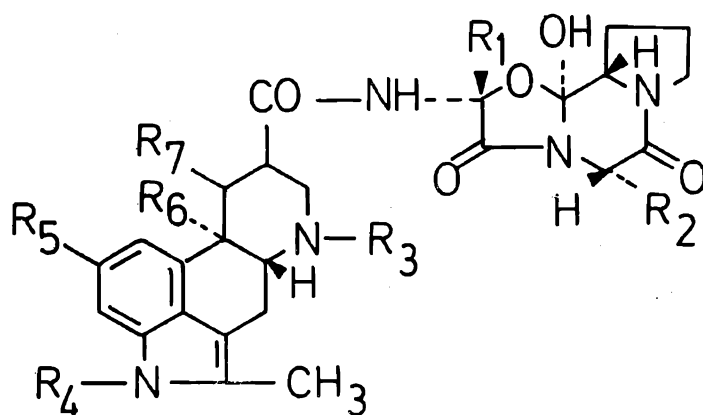
P r z y k ł a d XVII. 2-metylo-6-demetylo-6-etylo-2 β -izopropilo-5 α -izobutyloergopeptyna. Krystalizacja w postaci wodorosiarczuanu z układu octan etylowy/eter etylowy. Temperatura topnienia 142-147° /z rozkładem/: $[\alpha]_D^{20} = +43,2^\circ /c = 0,45$ w dwumetyloformamidzie/.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

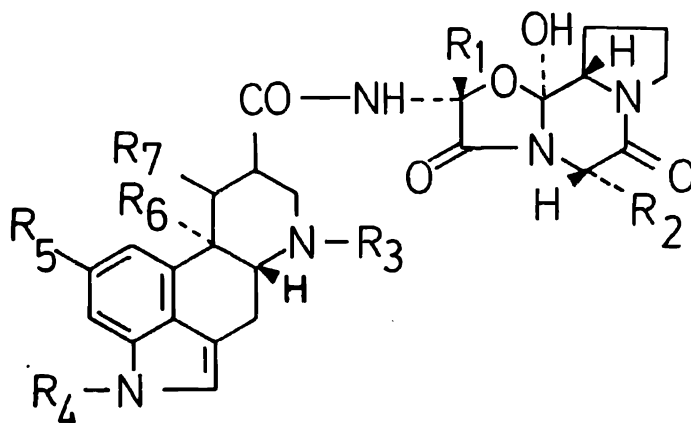
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych ergopeptyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla lub rodnik benzy-

lowy, R_3 i R_4 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, R_5 oznacza atom wodoru, R_6 i R_7 razem tworzą wiązanie pojedyncze, albo każdy z symboli R_6 i R_7 oznacza atom wodoru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że wprowadza się grupę metylową w położenie 2 związku o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_8 oznacza dającą się redukować do grupy metylowej grupę o wzorze 4, w którym R_9 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzylowy, R_{10} oznacza atom wodoru albo grupę $-S-R_{11}$, w której R_{11} oznacza niższy rodnik alkilowy, grupę benzylową, albo razem z R_9 oznacza grupę $-CH_2/n-$, gdzie n oznacza 2 lub 3, grupę $-CH_2-S-CH_2-$ albo grupę o wzorze 5, a L oznacza łatwo odeszczepialną grupę, i otrzymane związki następnie redukuje się.



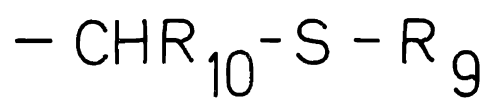
WZÓR 1



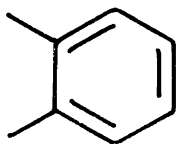
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5