



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248739

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/12
C 07 D 457/02
//A 61 K 31/48

(22) Přihlášeno 04 04 85

(21) (PV 2528-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 04 84
(P 34 13 657.6)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(72)

Autor vynálezu

SAUER GERHARD dr., HUTH ANDREAS dr., WACHTEL HELMUT dr.,
SCHNEIDER HERBERT HANS dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73)

Majitel patentu

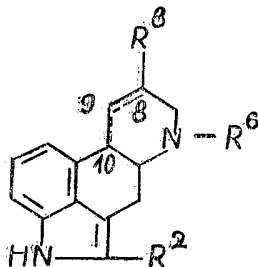
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů ergolinu, které jsou substituovány v poloze 2. Uvedené sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I



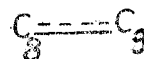
(I)

v němž



2

znamenají jednoduchou vazbu uhlík—uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík—uhlík, nikoli však kumulovanou dvojnou vazbu a substituent v poloze 8 zaujímá α - nebo β -polohu, jestliže



znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík,

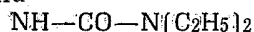
R^2 znamená skupinu CN, SCH₃, SOCH₃,
—CR a —C(HOH)R,
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{O} \end{array}$

příčemž

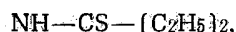
R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

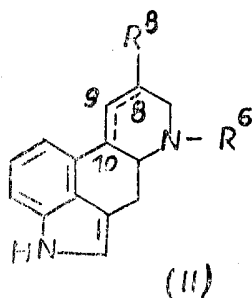
R^8 znamená methylovou skupinu nebo skupinu



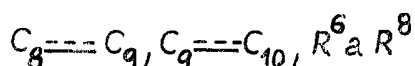
nebo



jakož i jejich solí, který spočívá v tom, že se na ergolin obecného vzorce II



v němž



mají shora uvedený význam, působí elektrofilním činidlem zvoleným ze skupiny, která je tvořena chlorsulfonylisoncyanátem (R^2 = nitrilová skupina), dimethyl(methylthio)sulfoniumfluoroborátem (R^2 = SCH₃) a acylchloridem v přítomnosti Lewisovy kyseliny (R^2 = CR), načež se po-



případě karbonylová skupina na substituentu v poloze 2 hydrogenuje komplexním hydridem kovu nebo se methylthioskupina oxiduje působením jodistanu a popřípadě se reakční produkt převede působením fyziologicky snášenlivé kyseliny na adiční sůl s kyselinou.

Alkylovými skupinami s až 4 atomy uhlíku jsou takové skupiny, které se odvozují od alifatických uhlovodíků. Takovými zbytky jsou například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl a terc.butyl.

Solemi sloučenin vzorce I, které se vyrábějí postupem podle vynálezu, jsou adiční soli s kyselinami, a odvozují se od fyziologicky nezávadných kyselin. Takovými fyziologicky nezávadnými kyselinami jsou anorganické kyseliny, jako například chlorovodíková kyselina, dusičná kyselina, fosforečná kyselina, sírová kyselina, bromovodíková kyselina, jodovodíková kyselina, dusitá kyselina nebo fosforitá kyselina, nebo organické kyseliny, jako například alifatické monokarboxylové nebo dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituované alkankarboxylové kyseliny, hydroxyalkankarboxylové kyseliny nebo alkandikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny nebo alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny. Fyziologicky nezávadnými solemi těchto kyselin jsou tudíž například následující: sulfát, pyrosulfát, hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, nitrát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, fluorid, acetát, propionát, dekaonát, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyrylát, kaproát, heptanoát, propiolát, malonát, sukcinát,

suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandlát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, tereftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, chlorbensensulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, β -hydroxybutyrát, glykolát, malát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát nebo naftalen-2-sulfonát.

Ve srovnání se známými ergoliny, které nejsou substituovány v poloze 2, jako například s Lisuridem nebo s Terguridem se sloučeniny vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu vyznačují centrálními antidopaminergními účinky nebo/a účinky projevujícími se v blokovaní α_2 -receptorů.

Centrální blokáda α_2 -receptorů, například 1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-methylthio-8 α -ergolinyl)močoviny (A) je možno ilustrovat pomocí interakčního testu za použití Clonidinu, jakožto agonisty α_2 -receptorů, na myších po jednorázovém intraperitoneálním předběžném podání (parametr: potlačení hypotermie vyvolané podáním 0,1 mg/kg i. p. Clonidinu). Samcům myši (kmen NMRI) byly předběžně podány různé dávky látky A, která sama neovlivňuje termoregulaci pokusných zvířat, popřípadě nosné látky. O 30 minut později byl všem zvířatům podán Clonidin v dávce 0,1 mg/kg i. p. 60 minut po podání A popřípadě nosné látky (= 30 minut po podání Clonidinu) se měří teplota v konečníku pomocí termosondy. Zatímco myši, které byly ošetřeny pouze podáním nosné látky, vykazovaly hypotermii, byl u zvířat ošetřených předem látkou A potlačen v závislosti na dávce účinek Clonidinu na pokles tělesné teploty. Účinek látky A jako antagonisty Clonidinu byl statisticky významný již při dávce 0,2 mg/kg.

Centrální blokádu dopaminových receptorů látky A je možno ilustrovat pomocí interakčního testu za použití agonisty receptorů dopaminu, tj. apomorfínu, na myších po jednorázovém předběžném intraperitoneálním podání (parametr: potlačení hypotermie vyvolané podáním 5 mg/kg i. p. apomorfínu). Samci myši (kmen NMRI) se předběžně ošetří podáním různých dávek látky A, která sama neovlivňuje termoregulaci pokusných zvířat, popřípadě nosnou látkou. O 30 minut později se všem zvířatům podá apomorfin v dávce 5 mg/kg i. p. Po 60 minutách po podání látky A, popřípadě nosné látky (= 30 minut po podání apomorfínu) se měří teplota v konečníku pomocí termosondy. Zatímco zvířata, kterým byla podána pouze nosná látka, vykazují hypotermii, byl u zvířat ošetřených podáním látky A v závislosti na dávce potlačen účinek apomorfínu na pokles tělesné teploty. Účinek látky A, jakožto antagonisty apomorfínu, byl statisticky významný již při dávce 0,2 mg/kg.

Na základě těchto zjištění se mohou slou-

čeniny vyráběné postupem podle vynálezu používat jako neuroleptika k léčení psychóz schizofrenního typu nebo jako antidepresiva.

Výroba sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu ze sloučenin obecného vzorce II se provádí o sobě známými metodami.

Znamená-li substituent R^2 nitrilovou skupinu, pak se postup provádí tak, že se k ergolinu vzorce II v inertním rozpouštědle, jako acetonitrilu nebo dimethylformamidu, v přítomnosti báze, jako trimethylaminu nebo triethylaminu, přidá chlorsulfonylisokyanát (srov. DE-OS 2 365 974).

Účelné je přítom použití atmosféry inertního plynu. Reakce je ukončena po 10 až 50 hodinách při teplotě místnosti.

Znamená-li substituent R^2 S-methylovou skupinu, pak se postup provádí tak, že se ergolin vzorce II v inertním rozpouštědle, jako v dioxanu nebo tetrahydrofuranu smísí s přísadkou sulfoniové soli, jako například dimethylthiosulfoniumfluoroborátu. Tato reakce je ukončena po 0,5 a 2 hodinách při teplotě místnosti.

Znamená-li substituent R^2 acylovou skupinu, pak se postup provádí tak, že se nechá reagovat ergolin vzorce II s acylchloridem v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako například chloridu hlinitého. Není-li však acylchlorid kapalnou látkou, pak se může jako rozpouštědlo používat například nitrobenzen nebo chlorbenzen.

Reakce se provádí výhodně při teplotách pod teplotou místnosti, jako při teplotách od -10 do -5 °C a je ukončena po 1 až 5 hodinách.

Karboxylová skupina, která je popřípadě přítomna v substituentu R^2 , se může redukovat na hydroxylovou skupinu působením komplexního hydridu kovu jako například natriumborhydridu v protickém nebo také aprotickém rozpouštědle, jako například v tetrahydrofuranu, acetonitrilu, dioxanu nebo dimethoxyethanu, methanolu, ethanolu, isopropylalkoholu, popřípadě za přísadkou bezvodého chloridu vápenatého, výhodně při teplotě varu použitého rozpouštědla, popřípadě reakční směsi.

Oxidace methylthioskupiny na sulfoxidovou skupinu se provádí působením vodného roztoku jodistanu sodného v acetonitrilu. Reakce je ukončena po několika hodinách při teplotě 50 °C.

Takto získané sloučeniny vzorce I se buď ve formě volných bází nebo popřípadě ve formě svých adičních solí s kyselinami, které se získávají reakcí s fyziologicky snášenlivou kyselinou, jako například s kyselinou vinnou nebo s kyselinou maleinovou, čiší překrystalováním nebo/a chromatografií.

Za účelem tvorby solí se sloučeniny vzorce I rozpustí v malém množství methanolu nebo methylenchloridu a přidá se koncentrovaný roztok žádané kyseliny v methanolu při teplotě místnosti.

Výchozí látky potřebné pro provádění po-

stupu podle vynálezu jsou buď známé nebo se mohou vyrábět metodami, které jsou pro odborníka známy.

Za účelem tvorby solí se sloučeniny vzorce I podle vynálezu, jakožto léčiv, se tyto sloučeniny převádějí na farmaceutické přípravky, které vedle účinné látky obsahují některou farmaceutickou, organickou nebo anorganickou inertní nosnou látku vhodnou pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako například vodu, želatinu, arabskou gumu, mléčný cukr, škrob, hořečnatou sůl stearové kyseliny, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly atd. Farmaceutické přípravky se mohou vyskytovat v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapslí nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Popřípadě obsahují také ještě pomocné látky, jako konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufrů.

Následující příklady postup podle vynálezu blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

680 mg terguridu (2 mmol) se rozpustí ve 120 ml acetonitrilu a 5,5 ml triethylaminu a k roztoku za chlazení ledem a pod atmosférou argonu se přikape roztok 3,5 ml chlorsulfonylisokyanátu ve 40 ml acetonitrilu. Ledová lázeň se odstraní a směs se ponechá 2 dny v klidu při teplotě místnosti. Aby bylo možno lépe izolovat vedlejší polární produkty, přidá se 20 ml diethylaminu a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs zředí methylenchloridem, protřepává se s 1N roztokem hydroxidu sodného a vodná fáze se znovu extrahuje. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu jako elučního činidla. Izoluje se 229 mg (31 % teorie) surové 3-(2-kyan-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny. Po krystalizaci z ethylacetátu se získá 92 mg čistého produktu.

$[\alpha]_D = +20^\circ$ (0,1 % v chloroformu).

U polárních vedlejších produktů se jedná o acylační produkty v poloze 1 nebo/a v poloze 2.

Příklad 2

507 mg lisuridu (1,5 mmol) se rozpustí ve 30 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku 588 mg dimethylmethylthiosulfoniumfluoroborátu (3 mmol). Po 30minutovém míchání při teplotě místnosti se směs rozdělí

mezi methylenchlorid a roztok hydrogenuhlčitanu, organická fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu a methanolu jako elučního činidla. Získá se 506 mg (82 % teorie) 3-(9,10-didehydro-6-methyl-2-methylthio-8 β -ergoliny)-1,1-diethylmočoviny, ze které se připraví sůl s kyselinou vinnou.

Výtěžek: 208 mg (55 % teorie)

$[\alpha]_D = +226^\circ$ (0,5 % v pyridinu).

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

z terguridu se získá 1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-methylthio-8 α -ergoliny)močovina, výtěžek 58 % teorie

(po chromatografování),
sůl s kyselinou vinnou (79% výtěžek),
 $[\alpha]_D = +23^\circ$ (0,5 % v pyridinu);

z 8,9-didehydro-6,8-dimethylergolinu se získá 8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-methylthio-ergolin, výtěžek 95 %

(po chromatografování),
sůl s kyselinou vinnou (48% výtěžek),
 $[\alpha]_D = -172^\circ$ (0,1 % v pyridinu);

z 3-(6-methyl-8 α -ergoliny)-1,1-diethylthiomčoviny se získá 1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-methylthio-8 α -ergoliny)thiomčovina;

z 1,1-diethyl-3-(6-methyl-8 α -ergoliny)močoviny se získá 1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-methylthio-8 β -ergoliny)močovina,
 $[\alpha]_D = -100^\circ$ (0,1 % v chloroformu);

z 1,1-diethyl-3-(6-n-propyl-8 α -ergoliny)močoviny se získá 1,1-diethyl-3-(2-methylthio-6-n-propyl-8 α -ergoliny)močovina.

Příklad 3

Ke 3 ml (42 mmol) acetylchloridu se za chlazení ledem přidá 0,467 g (3,5 mmol) bezvodého chloridu hlinitého a při teplotě -10°C stupňů C 0,477 g (1,4 mmol) 3-(6-methyl-8 α -ergoliny)-1,1-diethylmočoviny. Po 2,5 hodinách míchání při teplotě -5 až 0°C se přidá 30 ml hexanu a olejovitá sraženina se oddělí dekantací a poté se vyjme směsí methylenchloridu a vody. Organická fáze se promyje 10% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Sloupcovou chromatografií na 150 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethanolu v poměru 10 : 1 a překrystalováním ze směsi ethanolu a hexanu se získá 134 mg (25 %) 3-(2-acetyl-6-methyl-8 α -ergoliny)-1,1-diethylmočoviny.

Teplota tání 114 až 116 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = +51^\circ$ (0,2 % v pyridinu).

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

z 8,9-didehydro-6,8-dimethylergolinu se získá 2-acetyl-8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin, teplota tání 168 až 169 $^\circ\text{C}$ (ze směsi ethanolu a hexanu);

z terguridu se získá 3-(2-propionyl-6-methyl-8 α -ergoliny)-1,1-diethylmočovina a

z lisuridu se získá 3-(2-acetyl-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergoliny)-1,1-diethylmočovina.

Příklad 4

57 mg (0,149 mmol) 3-(2-acetyl-6-methyl-8 α -ergoliny)-1,1-diethylmočoviny ve 4 ml absolutního tetrahydrofuranu se zahřívá s 38 mg (1 mmol) natriumborhydridu a 18 mg (0,162 mmol) bezvodého chloridu vápenatého 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti a po přidání vody se reakční směs míchá ještě 10 minut, tetrahydrofuran se oddestiluje a ke zbytku se přidá methylenchlorid. Promytím organické fáze nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušením pomocí síranu hořečnatého se po zahuštění a po sloupcové chromatografii surového produktu přes 75 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethanolu v poměru 5 : 1 jako elučního činidla získá 26 mg (46,6 % teorie) 3-[2-(1-hydroxyethyl)-6-methyl-8 α -ergoliny]-1,1-diethylmočoviny ve formě oleje, který částečně krystaluje.

Teplota tání od 175 $^\circ\text{C}$.

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

z 3-(2-acetyl-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergoliny)-1,1-diethylmočoviny se získá 3-[2-(1-hydroxyethyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergoliny]-1,1-diethylmočovina;

z 3-(2-propionyl-6-methyl-8 α -ergoliny)-diethylmočoviny se získá 3-[2-(1-hydroxypropyl)-6-methyl-8 α -ergoliny]-1,1-diethylmočovina a

z 2-acetyl-8,9-didehydro-6,8-dimethylergolinu se získá 2-(1-hydroxyethyl)-8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin.

Příklad 5

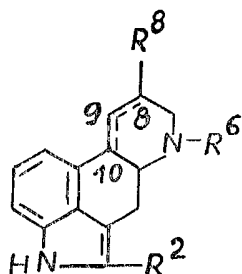
210 mg 1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-methylthio-8 α -ergoliny)močoviny se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu a k tomuto roztoku se po částech přidá 0,5 g jodistanu sodného v 5 ml vody. Směs se míchá 16 hodin při

teplotě 50 °C, zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu.

Výtěžek 109 mg 1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-methylsulfinyl-8 α -ergolinyl)močoviny.

PŘEDMET VYNÁLEZU

Způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce

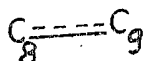


(I)

v němž



znamenají jednoduchou vazbu uhlík—uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík—uhlík, nikoli však kumulovanou dvojnou vazbu a substituent v poloze 8 zaujímá α - nebo β -polohu, jestliže



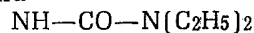
znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík, R² znamená skupinu CN, SCH₃, SOCH₃, —CR a —C(HOH)R,
 $\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$

příčemž

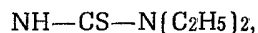
R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁶ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

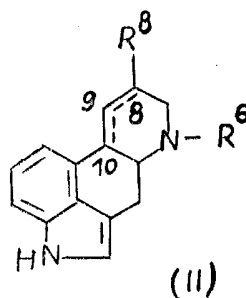
R⁸ znamená methylovou skupinu nebo skupinu



nebo

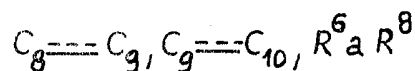


jakož i jejich soli, vyznačující se tím, že se na ergolin obecného vzorce II



(II)

v němž



mají shora uvedený význam, působí elektrofilním činidlem zvoleným ze skupiny, která je tvořena chlorsulfonyliso- kyanátem, dimethyl(methylthio)sulfonium- fluoroborátome a acylchloridem s až 5 atomy uhlíku v přítomnosti Lewisovy kyseliny, načež se popřípadě karbonylová skupina na substituentu v poloze 2 hydrogenuje komplexním hydridem kovu nebo se methylthi- skupina oxidaže působením jodistanu a po- případě se reakční produkt převede půso- bením fyziologicky snášenlivé kyseliny na adiční sůl s kyselinou.