



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 976851

(61) Дополнительный к патенту -
(22) Заявлено 01.10.80 (21) 2984351/23-04
(23) Приоритет - (32) 01.10.79
(31) 080768 (33) США
Опубликовано 23.11.82. Бюллетень № 43
Дата опубликования описания 25.11.82

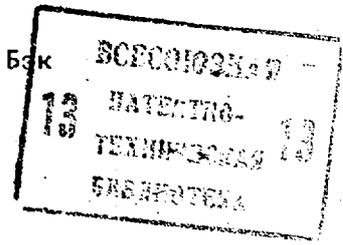
(51) М. Кл.³
С 07 D 457/02//
А 61 К 31/48
(53) УДК 547.945.
.1.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Эдмунд Карл Корнфельд и Николас Джеймс Бэк
(США)

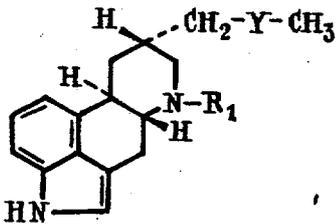
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Эли Лилли Энд Компани"
(США)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ D-6-н-ПРОПИЛ-8α-МЕТИЛ
(МЕРКАПТО ИЛИ ОКСО) МЕТИЛЭРГОЛИНА
ИЛИ ЕГО СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу
получения новых производных алкало-
идов спорыньи, а именно D-6-н-пропил-
-8α-метил(меркапто или оксо) метил-
эрголина общей формулы



где Y - атом кислорода или серы,
R₁ - n-пропил
или его солей, обладающих ценной фар-
макологической активностью.

Известны D-6-н-пропил-8β-метокси-
метилэрголин и D-6-н-пропил-8β-метил-
меркаптометилэрголин, обладающие фар-
макологической активностью при лече-
нии паркинсонизма, а также являющиеся
ингибиторами пролактина [1].

Цель изобретения - расширение ас-
сортимента синтетических производных
ряда алкалоидов спорыньи, обладающих
ценными фармакологическими свойствами.

Цель достигается способом, основан-
ным на известной реакции взаимодейст-
вия 8-мезилоксипроизводного эрголина
с натриевой солью метилмеркаптана или
метилатом натрия в среде диметил-
формамида [2], заключающимся в том,
что D-6-н-пропил-8α-мезилоксиметил-
эрголин подвергают взаимодействию с
натриевой солью метилмеркаптана или
с метилатом натрия с последующим вы-
делением целевых продуктов в свобод-
ном виде или в виде солей известными
методами.

При этом процесс проводят в ди-
метилформамиде.

Исходные соединения получают следу-
ющим образом: лизергиновую кислоту,
D-6-метил-8β-карбокси-9-эрголен,
гидрируют над катализатором из благо-
родного металла, таким как платино-
вый катализатор, для получения соот-

ветствующего D-6-метил-8β-карбоксерголина. Этерификация кислым метанолом дает соответствующее производное 8β-метоксикарбонила. Затем это соединение N-деметируют бромистым цианом (который замещает метил на группу CN) с последующим восстановлением полученного 6-цианопроизводного цинком в уксусной кислоте. Затем 8β-метоксикарбонилэрголин алкилируют в 6-м положении иодиным пропилом и получают соответствующий D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонилэрголин.

Полученный таким способом D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонилэрголин подвергают затем реакции с м-хлорнадбензойной кислотой, полученное промежуточное соединение обрабатывают смесью уксусного ангидрида и триэтиламина и получают D-6-н-пропил-8α-метоксикарбонил-7-эрголен. Восстановлением 7,8-двойной связи водородом в присутствии катализатора из тяжелых металлов, такого как платиновый катализатор, получают соответствующий D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонилэрголин. Далее метоксикарбонильную группу восстанавливают до оксиметильной группы алюмогидридом лития. Затем оксиметильную группу этерифицируют метансульфонилхлоридом с получением соответствующего мезилата.

Пример 1. Получение D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонилэрголина.

10 г D-6-н-метил-8-метоксикарбонилэрголина (метилдигидролизергат) растворяют в 300 мл двуххлористого метилена. Добавляют 10 г бромистого циана и полученную смесь оставляют на ночь при перемешивании при комнатной температуре. Органический слой сначала промывают разбавленной водой соляной кислотой для удаления непрореагировавшего исходного материала, а затем водой. Органический слой сушат, растворитель удаляют из него выпариванием. Получают D-6-циано-8β-метоксикарбонилэрголин, плавящийся при 205-206°C.

Смесь 10 г полученного 6-цианоэрголина, 50 г цинкового порошка, 400 мл ледяной уксусной кислоты и 80 мл воды нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 16,5 ч. Затем реакционную смесь фильтруют и фильтрат выливают на лед. Разбавленный фильтрат подщелачивают добавкой 14 н. водной гидроксида аммония. Щелочной фильтрат не-

сколько раз экстрагируют хлороформом, экстракты объединяют и объединенные экстракты промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, затем сушат. После выпаривания хлороформа получают D-8β-метоксикарбонилэрголин.

Этот продукт без дополнительной очистки растворяют в 250 мл диметилформамида. Добавляют 7 г карбоната калия, затем 8,8 мл н-пропилиодида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре около 21 ч, после чего разбавляют водой. Разбавленную реакционную смесь несколько раз экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные экстракты объединяют и объединенный экстракт промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, затем сушат. После выпаривания растворителя получают D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонилэрголин в виде кристаллического остатка. Кристаллы промывают смесью эфира и гексана. Таким образом получают 5,6 г D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонилэрголина, т.пл. 206-208°C.

Пример 2. Получение D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонил-7-эрголена.

3 г D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонилэрголина растворяют в 150 мл двуххлористого метилена и раствор охлаждают до температуры от -25 до -35°C. К нему добавляют 3 г хлорнадбензойной кислоты в 15 мл двуххлористого метилена по каплям. Реакционную смесь перемешивают в том же интервале температур 20 мин, после чего добавляют 1,0 мл уксусного ангидрида и 6,9 мл триэтиламина. Полученную реакционную смесь перемешивают в течение 90 мин в интервале температур от -30 до +5°C. Затем реакционную смесь разбавляют водным бикарбонатом натрия и полученную смесь экстрагируют двуххлористым метиленом. Экстракт двуххлористого метилена промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия и затем сушат. После выпаривания растворителя получают остаток, содержащий D-6-н-пропил-8β-метоксикарбонил-7-эрголен, полученный таким способом. Хлороформный раствор остатка хроматографируют на 150 г флоризила с использованием хлороформа, содержащего 0-1% метанола, в качестве подвижной фазы. Фракции, содержащие

D-6-н-пропил-8 β -метоксикарбонил-7-эрголон, как показывает тонкослойная хроматография, собирают, объединяют и из них выпаривают растворитель. Получают около 700 мл продукта, т.пл. 193-194°C, с разложением.

Вычислено, %: С 73,52; Н 7,14; N 9,03.

Найдено, %: С 73,68; Н 6,85; N 8,93.

Пример 3. Получение D-6-н-пропил-8 β -метоксикарбонилэрголина.

Около 420 мг D-6-н-пропил-8 β -метоксикарбонил-7-эрголена растворяют в 50 мл смеси диметилформамида и ледяной уксусной кислоты в отношении 1:2. Раствор гидрируют в аппарате Адамса при давлении водорода около 4,22 кг/см² над катализатором из окиси платины. После поглощения (расчетного) количества водорода гидрированную смесь фильтруют и фильтрат выливают на лед. Водную смесь подщелачивают 14 н. водной гидроокисью аммония. Полученную щелочную смесь экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывают водой и насыщенным водным хлористым натрием, затем сушат. После выпаривания этилацетата получают остаток, который содержит два основных пятна на тонкослойной хроматограмме, включающие два продукта реакции, 8 α - и 8 β -изомеры. Эфирный раствор осадка хроматографируют на 30 г флоризила с использованием простого эфира в качестве подвижной фазы. Первая фракция элюента, как показывает тонкослойная хроматография, содержит два основных пятна, тогда как 2-6 фракции - только одно пятно. Первую фракцию подвергают тонкослойной хроматографии с использованием простого эфира как элюента и фракции, показавшие на ТСХ содержание D-6-н-пропил-8 α -метоксикарбонилэрголина, объединяют и растворитель выпаривают. Этот материал перемещается более медленно на препаративной пластинке и после разделения от более быстро перемещающегося слоя его объединяют с фракциями 2-6. Выпариванием растворителя из объединенных фракций получают D-6-н-пропил-8 α -метоксикарбонилэрголон, имеющий следующий состав.

Вычислено, %: С 73,05; Н 7,74; N 8,97.

Найдено, %: С 72,80; Н 7,81; N 8,72.

Выход равен 0,14 г.

Пример 4. Получение D-6-н-пропил-8 α -оксиметилэрголина.

Два грамма нераздельной смеси, содержащей D-6-н-пропил-8 β -метоксикарбонилэрголина и его 8 α -изомер, полученной способом по примеру 3, растворяют в 125 мл тетрагидрофурана. В нее добавляют 2 г алюмогидрида лития по частям и полученную смесь нагревают при температуре обратного холодильника 1,5 ч. Затем реакцию смесь охлаждают и избыток алюмогидрида лития разлагают добавкой этилацетата. Добавляют 10%-ную водную гидроокись натрия для разложения присутствующих металлоорганических примесей и полученную смесь далее разбавляют водой. Щелочную водную смесь несколько раз экстрагируют смесью хлороформа и изопропанола. Органические экстракты объединяют и объединенные экстракты промывают насыщенным водным хлористым натрием, затем сушат. Тонкослойная хроматография показывает присутствие в полученном остатке двух материалов, соответствующих D-6-н-пропил-8 α -оксиметилэрголону и его 8 β -изомеру. Хлороформный раствор остатка хроматографируют на 35 г флоризиле с использованием хлороформа, содержащего 2-4% метанола, в качестве подвижной фазы. Фракции, показавшие на ТСХ содержание идентичных материалов, объединяют. Получают 870 мг D-6-н-пропил-8 β -оксиметилэрголина с точкой плавления 174-176°C при объединении фракций, содержащих по данным ТСХ этот продукт. Растворитель выпаривают из объединенных фракций. Другие фракции, показавшие на ТСХ содержание второго компонента, тоже объединяют и получают 110 мг D-6-н-пропил-8 α -оксиметилэрголина с точкой плавления 134-135°C после перекристаллизации из смеси простого эфира и гексана.

Пример 5. Получение D-6-н-пропил-8 α -мезилоксиметилэрголина.

Около 0,5 г D-6-н-пропил-8 α -оксиметилэрголина растворяют в 20 мл пиридина. Добавляют 0,5 мл метансульфонилхлорида и полученную смесь перемешивают 90 мин при комнатной температуре. Затем реакцию смесь разбавляют 10%-ной водной гидроокисью аммония. Щелочной слой экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный экстракт отделяют, промывают водой и насыщенным водным хлористым натрием, затем

сушат. Выпариванием растворителя получают остаток, содержащий D-6-н-пропил-8 α -мезилоксиметилэрголин как основной ингредиент. Фракции, показавшие на ТСХ содержание D-6-н-пропил-8 α -мезилоксиметилэрголина, объединяют, растворитель выпаривают из объединенного экстракта. Перекристаллизацией полученного остатка получают 500 мг D-6-н-пропил-8 α -мезилоксиметилэрголина, точка плавления около 95°C.

Вычислено, %: С 62,96; Н 7,23;
N 7,73.

Найдено, %: С 62,82; Н 7,24;
N 8,00.

Пример 6. Получение D-6-н-пропил-8 α -метилмеркаптометилэрголина.

Раствор готовят из 470 мл D-6-н-пропил-8 α -метилоксиметилэрголина и 10 мл диметилформаида. Этот раствор медленно добавляют к раствору натриевой соли метилмеркаптана, приготовленного из 1 мл метилмеркаптана и 520 мг гидрида натрия в 25 мл диметилформаида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота 4,5 ч. Тонкослойная хроматография пробы реакционной смеси показывает единственное пятно со значением R_f более низким, чем у исходного материала. Реакционную смесь разбавляют водой и водную смесь несколько раз экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные экстракты отделяют, объединяют и объединенные экстракты промывают водой, затем насыщенным водным раствором хлористого натрия. Объединенные экстракты сушат, растворитель удаляют из них выпариванием. Полученный остаток растворяют в простом эфире и эфирный раствор фильтруют через флоризил. Метансульфонатную соль получают растворением остатка в 25 мл метанола. Метанольный раствор, содержащий эквивалентное количество метансульфокислоты, добавляют к первому раствору и охлаждают. Затем смесь разбавляют простым эфиром и соль метансульфокислоты выпадает в осадок. Метансульфонат D-6-н-пропил-8 α -метилмеркаптометилэрголина имеет точку плавления 206-208°C, с разложением. Выход составляет 200 мг. Получают также и вторую фракцию с выходом 220 мг.

Вычислено, %: С 58,5; Н 7,36;
N 6,82; S 15,62.

Найдено, %: С 58,71; Н 7,14;
N 6,78; S 15,35.

D-6-н-пропил-8 α -метоксиметилэрголин может быть получен при замене натриевой соли метилмеркаптана на метилат натрия в описанном выше примере.

Свидетельством полезности соединений согласно изобретению при лечении синдрома Паркинсона может служить то, что они оказываются эффективны в тесте на крысах, у которых вызывают повреждения двигательной функции с использованием 6-оксидопамина. В этом эксперименте используют крыс с повреждением неостриатума, вызванным по способу, описанному Унгерштедтом и Арбутноттом в Brain Res 24, 485 (1970). Соединение, обладающее вызывающим агонию допаминным действием, заставляет крыс двигаться по кругу в сторону, противоположную поврежденной стороне. После окончания латентного периода, который различен у различных соединений, считают число оборотов в течение 15 мин. Метилсульфонат D-6-н-пропил-8 α -метилмеркаптометилэрголина вызывает в среднем на поврежденную крысу 98 оборотов при внутриперитонеальной дозе 0,1 мг/кг и 90 оборотов при дозе 0,05 мг/кг. 100% крыс проявляют вращательное движение при обеих дозах. Соединения согласно изобретению могут быть также полезны как ингибиторы пролактина и, как таковые, могут применяться при нарушениях лактации, таких как послеродовая секреция молока и галакторея.

Свидетельством полезности соединений согласно изобретению в лечении заболеваний, при которых желательны снизить уровень пролактина, может служить следующая процедура, показывающая ингибирование пролактина.

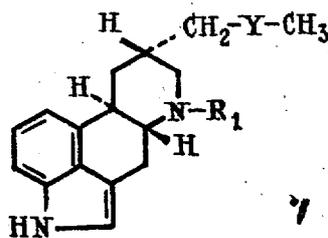
Взрослых самцов крыс линии Sprague - Douoly, весивших около 200 граммов, поселяют в помещении с кондиционированием воздуха и контролируемым световым временем (освещение с 6 ч утра до 8 ч вечера) и вдоволь кормят лабораторной пищей и водой. Каждой крысе вводят внутривенно инъекции 2,0 мг резорцина в водной суспензии за 18 ч до введения производного эрголина. Целью введения резорцина является под-

Введение per os предпочтительно. Если используют парентеральное введение, то инъекция предпочтительно вводится подкожно с использованием соответствующей фармацевтической формы. Другие виды парентерального введения, такие как внутрибрюшинное, внутримышечное или внутривенное, одинаково эффективны. В частности, при внутривенном или внутримышечном введении применяют водорастворимую фармацевтическую приемлемую соль. Например, соединение указанной формулы, в особенности в виде кислой аддитивной соли, такой как соль метансульфонокислоты, например, может быть смешано с подходящим разбавителем, таким как маннит, сахараза или тому подобным в количестве 0,5 мг и растворено в подходящем растворителе, таком, как, например, 100 мл солевого раствора. Такой состав может быть введен внутривенно объекту, например, по каплям в течение 2-6 ч. По выбору активное соединение указанной формулы может быть смешано с обычно используемыми разбавителями и введено внутримышечно в дозе от 0,01 до 0,5 мг 2-4 раза в день

Формула изобретения

1. Способ получения D-6-n-пропил-8α-метил-(меркапто или оксо) ме-

тилэрголина общей формулы



где Y - атом кислорода или серы;
R₁ - n-пропил, или его солей, о т л и ч а ю щ и й с/я тем, что D-6-n-пропил-8α-метилокси-метилэрголин подвергают взаимодействию с натриевой солью метилмеркаптана или с метилатом натрия с последующим выделением целевых продуктов в свободном виде или в виде солей.

2. Способ по п. 1, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что процесс проводят в диметилформамиде.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 4166182-кл. С 07 D 457/02, опублик. 28.09.79.
2. Патент США № 3901894, кл. 260-285.5, опублик. 1975.

Составитель И. Федосеева

Редактор И. Лукач Техред Ж. Кастелевич Корректор О. Билак
Заказ 9026780 Тираж 445 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

держание неравномерно повышенного уровня пролактина. D-6-n-пропил-8α-метилмеркаптометилэрголин растворяют в 10%-ном этаноле в концентрации 10 мкг/мл и инъецируют внутривенно в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг группам крыс по 10 зверьков в каждой. Контрольная группа из 10 крыс самцов получает эквивалентное количество 10%-ного этанола. Через час после введения крыс умерщвляют обезглавливанием и 150-микролитровые пробы сыворотки оценивают на содержание пролактина. Результаты оценивают статистически с использованием теста t Стьюдента для расчета значения уровня и p - для изменения уровня пролактина.

Разница между содержанием пролактина у крыс, обработанных соединением согласно изобретению, и содержанием пролактина у контрольных крыс, разделенная на содержание пролактина у контрольных крыс, дает процент ингибирования секреции пролактина, определяющий соединения согласно изобретению. Эти проценты ингибирования для метилсульфоната D-6-n-пропил-8α-метилмеркаптометилэрголина представлены в таблице. В таблице в графе 1 показаны применяемые дозы, в графах 2 и 3 дано содержание пролактина в сыворотке контрольных и обработанных крыс в нг/мл; в графе 4 показан процент ингибирования и в графе 5 - значение уровня пролактина p.

Внутрибрюшинная доза	Пролактин сыворотки, нг/мл		Процент ингибирования пролактина сыворотки	Значение уровня p
	Контроль	Обработка		
500	17,7±2,6	1,9±0,5	89	<0,001
50	17,7±2,6	1,6±0,3	91	<0,001
5	17,7±2,6	4,6±0,7	74	<0,001

Соединения согласно изобретению снижают также кровяное давление у крыс со спонтанной гипертонией и поэтому потенциально полезны для лечения гипертонии у млекопитающих.

При применении соединения согласно изобретению для подавления секреции пролактина или лечения болезни Паркинсона, или для других фармакологических целей эрголин или его фармацевтически приемлемую соль кислоты готовят и вводят лицам, страдающим паркинсонизмом, или при необходимости снизить уровень пролактина. Производные эрголина обычно готовят для парентерального введения или через рот в количестве от 0,01 до 3 мг/кг веса млекопитающего. Для D-6-n-пропил-8α-метилмеркаптометилэрголина предпочтительны дозы в пределах от 0,01 до 0,05 мг/кг.

Такие дозы обычно вводят от 1 до 4 раз в день. Активные соединения эрголина, в частности нетоксичные фармацевтически приемлемые кислые аддитивные соли, особенно пригодны для введения через рот и предпочтительно

готовятся в формах, удобных для такого введения, а именно в форме таблеток, суспензий, в желатиновых капсулах или тому подобных. Лекарства готовят смешением соединения с подходящим эксципиентом, носителем, разбавителем, вспомогательными веществами и тому подобными. Примеры обычно инкорпорируемых разбавителей, эксципиентов и носителей включают декстрозу, крахмал, сахарозу, кукурузное масло, сорбит, маннит, пропиленгликоль, силикат кальция, этиллактат, метилоксибензоат и тому подобные. Типичные формы для введения через рот, например, включают соединение указанной формулы, предпочтительно его нетоксичную фармацевтически приемлемую кислоту аддитивную соль, в количестве от 0,01 до 0,5 мг, смешанную с обычными носителями, такими как порошок крахмала или декстроза, по 200 мг каждого. Такие составы могут быть спрессованы в таблетки или инкапсулированы в пустые телескопические капсулы для обычного введения через рот.