

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219363
(11) (B1)

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



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 12 81
(21) (PV 9956-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 08 85

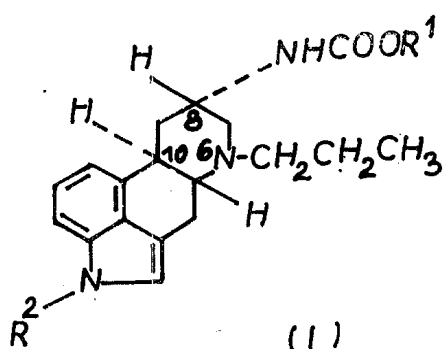
(75)
Autor vynálezu

ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., VLČKOVÁ
DRAHUŠE, ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc., ŠEDA MIROSLAV CSc.,
FRÚHAUFOVÁ MARIA ing. CSc., PRAHA

(54) Estery kyseliny N-[(5R,8S,10R)-6-propyl-8-ergoliny]karbamové a způsoby jejich výroby

1

Vynález se týká nových esterů kyseliny
N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergoliny]-
karbamové obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným uhlíkatým řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, a

R² značí atom vodíku nebo methylovou skupinu, a způsoby jejich výroby. Nové estery kyseliny N-(6-propyl-8-ergoliny]karbamové obecného vzorce I vykazují u experimentálních zvířat velmi silný inhibiční účinek na sekreci prolaktinu a na sekreci

2

růstového hormonu a stimulují u nich sekreci gonadotropinů.

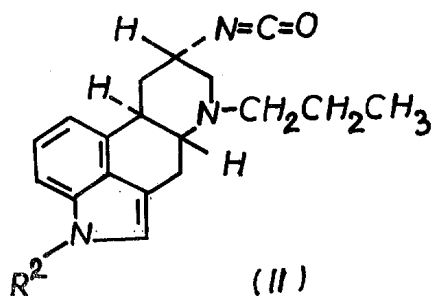
Prolaktininhibiční účinnost některých derivátů kyseliny N-(8-ergoliny]karbamové, hlavně jejich substituovaných amidů, je znám. Významný inhibiční účinek na sekreci prolaktinu vykazuje například 1-[(5R,8S,10R)-6-methyl-8-ergoliny]-3,3-diethylmočovina [československé patenty číslo 152 153 a 156 178]. Ve švýcarském patentu číslo 622 518 ze 14. 12. 76 jsou, mimo jiné sloučeniny, v obecném vzorci zahrnuty substituované ethylestery kyseliny D-6-methyl- a D-6-ethyl-8α-ergoliny]karbamové, avšak bez bližších údajů o jejich fyzikálně-chemických konstantách a o jejich účinnosti. Autoři předloženého vynálezu zjistili, že zavedení n-propylové skupiny do polohy 6 ergolinového zbytku esterů kyselin 8α-ergoliny]karbamových vede k neočekávaně vysokému zvýšení jejich inhibičního účinku na sekreci prolaktinu.

Sloučeniny obecného vzorce I mají ve své molekule tři chirální centra, asymetrické uhlíky v polohách 5, 8 a 10. Prostorové uspořádání substituentů na těchto uhlících je stejné jako u kyseliny D-9,10-dihydroisolysergové-I [viz A. Stoll, Th. Petrzilka, J. Rutschmann, A. Hofman a Hs. H. Günthard,

Helv. Chim. Acta **37**, 2039 [1954]]: vodík na $C_{(5)}$ je v poloze β [konfigurace 5R], zbytek kyseliny karbamové na $C_{(8)}$ je v poloze α [konfigurace 8S] a vodík na $C_{(10)}$ je v poloze α [konfigurace 10R], přičemž spojení kruhů C a D je trans.

Podle vynálezu se estery kyseliny N-(6-propyl-8-ergolinyl)karbamové obecného vzorce I dají vyrábět tím způsobem, že se buď

a) isokyanát obecného vzorce II

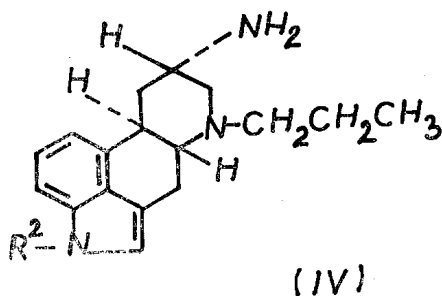


ve kterém R^2 má shora uvedený význam, uvede do reakce s alkoholem obecného vzorce III



ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, za vzniku esteru kyseliny N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamové obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu a R^2 má shora uvedený význam, nebo se

b) [(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-aminoergolin obecného vzorce IV



ve kterém R^2 má shora uvedený význam, uvede do reakce s esterem kyseliny halogenmravenčí obecného vzorce VI



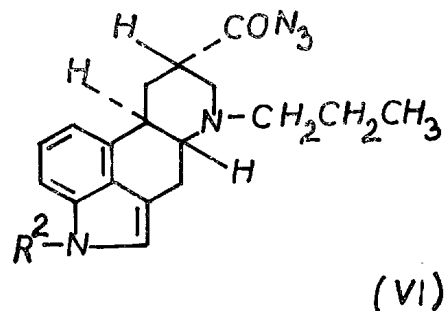
ve kterém R^1 má shora uvedený význam a X značí atom bromu nebo chloru, za vzniku karbamátu obecného vzorce I.

Při postupu a) se reakce isokyanátu

obecného vzorce II s alkoholem obecného vzorce III účelně provádí bez izolace isokyanátu tak, že se k jeho roztoku v inertním rozpouštědle přidá přebytek (10- až 100-násobek) příslušného alkoholu vzorce III a reakční směs se zahřívá 0,5 až 2 hodiny na teplotu varu uvedené směsi. Jako vhodného inertního rozpouštědla lze použít rozpouštědla, ve kterém se připravuje potřebný isokyanát vzorce II, například aromatických uhlovodíků, jako benzenu nebo toluenu, nebo chlorovaných alifatických uhlovodíků, jako tetrachlormethanu, 1,2-dichlorethanu nebo 1,1,2,2-tetrachlorethanu.

Podle postupu b) se reakce 8-aminoergolinu obecného vzorce IV s esterem kyseliny halogenmravenčí obecného vzorce V účelně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako v aromatickém uhlovodíku, například v benzenu nebo v toluenu, v chlorovaném alifatickém uhlovodíku, na příklad v tetrachlormethanu, chloroformu nebo methylenchloridu, nebo v etheru, například v diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu, v přítomnosti akceptoru kyseliny. Jako zmíněného akceptoru kyseliny lze používat anorganické báze, jako hydroxidu sodného nebo draselného nebo uhličitanu sodného nebo draselného, nebo organické báze, výhodně terciárního organického aminu, například triethylaminu, diisopropylethylaminu, pyridinu, N-ethylpiperidinu a podobných. Reakci lze provádět v rozmezí teplot od -10°C až po teplotu varu reakční směsi, výhodně při 0°C až $+10^\circ\text{C}$.

Potřebný výchozí [(5R, 8S, 10R)-6-n-propyl-8-aminoergolin obecného vzorce IV lze připravit například Curtiovým odbouráním azidu obecného vzorce VI



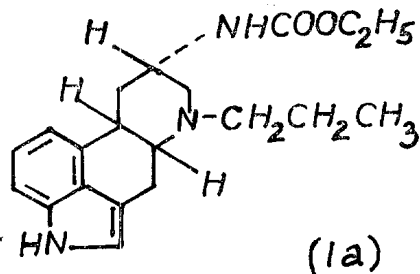
ve kterém R^2 má shora uvedený význam. Reakce se dá výhodně provádět tak, že se vodný roztok hydrochloridu azidu vzorce VI, jak se získá působením kyseliny dusité na hydrazid kyseliny [(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinylkarboxylové (viz autorské osvědčení 206 192) uvede do reakce se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, výhodně při teplotě 80 až 100°C .

Estery kyselin N-(6-propyl-8-ergolinyl)karbamových obecného vzorce I jsou bezbarvé, ve vodě prakticky nerozpustné krystalické látky bazického charakteru, které lze z reakčních směsí izolovat běžnými se-

paračními a čistícími postupy, například vytřepáváním, chromatografií a/nebo krystalizací. Pro terapeutické účely je lze používat ve formě jejich ve vodě rozpustných solí s farmaceuticky vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami, jako například s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, maleinovou, jablečnou, vinnou, citrónovou a podobnými.

Inhibiční účinnost nových esterů kyseliny N-(6-propyl-8-ergolinyl)karbamové obecného vzorce I na sekreci prolaktinu v adenohipofyze krysích samic byl sledován jako účinek antilaktační a antinidační.

Antilaktační účinnost byla testována u kojících krys kmene Wistar (Konárovice), kterým byly zkoušené látky podávány per os ve formě vodných roztoků kyselých vinnanů bází, denně po čtyři po sobě následující dny, počínaje pátým poporodním dnem. Účinek na tvorbu mléka byl sledován jednak podle hmotnostních přírůstků kojenných mláďat a jednak podle stupně nasycenosti mláďat mlékem, na základě odhadu velikosti a intenzity „mléčných skvrn“ mláďat [metodiku viz E. Flückiger a H. R. Wagner, *Experientia* **24**, 1130 (1968); M. Aušková, K. Řežábek a M. Semonský, *Arzneimittelforschung* **4**, 617 (1973)]. Při uvedeném hodnocení byla jednou z nejúčinnějších sloučenin ethyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]-karbamát vzorce Ia



který, jak vyplývá z tabulky 1, vykázal ve srovnání se známými prolaktininhibičně účinnými látkami asi 5krát vyšší antilaktační účinnost než lisurid [1-(D-6-methyl-8-ergolinyl)-3,3-diethylmočovina a asi 350krát vyšší účinnost než bromokryptin (2-brom- α -ergokryptin)].

Antinidační účinnost sloučenin obecného vzorce I byla testována rovněž u krysích samic kmene Wistar (Konárovice), kterým byly látky aplikovány ve formě roztoku příslušných kyselých vinnanů bází jednorázově p. o. pátý den po kopulaci; mezi 14. až 16. dnem po aplikaci byly samice usmrceny stržením vazů a při hysterekomii odečten počet živých a resorbovaných plodů [metodiku viz A. Černý, K. Řežábek, M. Šeda, V. Trčka a M. Semonský, *Collection Czech. Commun.* **41**, 1042 (1976)]. Jak vyplývá z tabulky 1, vykázala sloučenina Ia v tomto testu asi 3,5krát vyšší účinnost než lisurid.

V terapii lze využívat shora uvedených farmakologických účinků esterů kyseliny N-(6-propyl-8-ergolinyl)karbamové obecného vzorce I všude tam, kde je účelné snížit sekreci prolaktinu nebo růstového hormonu, popřípadě zvýšit sekreci gonadotropinů u člověka nebo u zvířat. V humánní terapii jsou možnosti jejich použití například při zástavě poporodní laktace, při léčení galaktorhoei, amenorhoei, hyperprolaktinémie, akromegalie, hypofysárních nádorů, rakoviny prsu, parkinsonismu, hypertrofie prostaty, karcinomu prostaty, některých hypofunkčních stavů gonád a dalších. Ve veterinární oblasti lze sloučenin obecného vzorce I používat například u prasnic k zástavě laktace a vyvolání estru v časném poporodním období, k vyvolávání říje u jalovic, krav a nulipárních prasnic, a u skotu k vyvolávání a synchronizaci estrů, popřípadě ke snížení výskytu anestrálních stavů; u nižších obratlovců, na příklad u ryb, k vyvolání činnosti pohlavních orgánů a u ptáků k vyvolání snůšky vajec.

TABULKA 1

Inhibiční účinnost ethyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamátu (Ia) na sekreci prolaktinu ve srovnání s lisuridem a bromokryptinem

Sloučenina	Antilaktační účinnost ED ₅₀ (mg/kg) ^{a)}	Antinidační účinnost (mg/kg) ^{b)}
Ia	asi 0,010	0,1
lisurid	0,050	0,35
bromokryptin ^{c)}	3,5	1,5

^{a)} dle hmotnostních přírůstků mláďat při p. o. podávání denně po dobu 4 dnů, ve srovnání s výchozími hodnotami

^{b)} minimální 100% účinná dávka v mg/kg po jednorázovém p. o. podání

^{c)} jednorázové s. c. podání (E. Flückiger, citaci viz výše)

Způsob výroby esterů kyseliny N-(6-propyl-8-ergolinyll)karbamové obecného vzorce I jest blíže objasněn v následujících příkladech, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji. Teploty tání sloučenin jsou stanoveny na Koflerově bloku a jsou uvedeny, stejně jako ostatní údaje teplot, ve °C. Uvedené hodnoty specifických otáčivostí se vztahují na látky prosté krystalového rozpouštědla, a výtěžky jsou uvedeny v hmotnostních procentech.

Příklad 1

Ethyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát

K roztoku 1,56 g (5 mmol) hydrazidu kyseliny (5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinkarboxylové v 50 ml (5 mmol) 0,1 M kyseliny chlorovodíkové se za míchání a za chlazení, při teplotě +2 až +5°, přidá 5 ml (5 mmol) 1 M roztoku dusitanu sodného a pak se, při téže teplotě reakční směsi, přikape 27,5 ml (5,5 mmol) 0,2 M kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá dalších 15 minut při uvedené teplotě, pak se zalkalísuje 20 ml (20 mmol) 1 M roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vyloučená báze azidu se vyjme do 200 ml tetrachlormethanu. Organický extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným, sušidlo se odfiltruje a filtrát se zahřívá, za vyloučení vzdušné vlhkosti, k varu pod zpětným chladičem dokud uniká dusík (asi 15 minut). K horkému roztoku vzniklého isokyanátu se přidá 10 ml ethanolu, směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem a rozpouštědla se pak oddestilují za sníženého tlaku. Odparek (1,5 gramu, výtěžek 88 %) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (5 g), za použití chloroformu jako elučního činidla. Ze spojených jednotných čelních frakcí se oddestiluje rozpouštědlo za sníženého tlaku a surový produkt se krystalizuje ze směsi benzenu s cyklohexanem. Získá se v nadpisu uvedený karbamát o t. t. 87 až 91°, $[\alpha]_D^{20} + 3,2^\circ$ (c = 0,2, pyridin).

Příklad 2

Benzyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát

K roztoku 0,27 g (1 mmol) (5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-aminoergolinu ve 27 ml chloroformu se za míchání přidá 0,12 g (1,2 mmol) triethylaminu a pak se za míchání a chlazení, při teplotě reakční směsi 0 až +5°, přikape roztok 0,205 g (1,2 mmol) chloruhličitanu benzylnatého ve 2 ml chloroformu. Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti, pak se promyje zředěným amoniakem (1:10) a vodou, organický podíl se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (0,36 g, výtěžek 90 %) poskytne po přečištění sloupcovou chromato-

grafií na silikagelu, za použití chloroformu se stoupajícím množstvím methanolu (do 5 %) jako elučního činidla, a po překrytalisování odparku obsahujícího jednotnou látku ze směsi benzenu s cyklohexanem, v nadpisu uvedenou sloučeninu.

Příklad 3

terc. Butyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát

Stejným způsobem jako v příkladu 2, ale za použití terc. butyl-chlorokarbamátu místo chloruhličitanu benzylnatého, se získá terc. butyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát.

Příklad 4

Stejným způsobem jako v příkladu 1, ale za použití příslušných alkoholů místo ethyl-alkoholu, se připraví následující karbamáty:

methyl-N-[(5R,8S,10R)-6-propyl-8-ergolinyll]karbamát
propyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát
isopropyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát
butyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát

Příklad 5

Ethyl-[(5R,8S,10R)-1-methyl-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát

Stejným způsobem jako v příkladu 1, ale za použití hydrazidu kyseliny (5R,8S,10R)-1-methyl-6-n-propyl-8-ergolinkarboxylové místo hydrazidu kyseliny (5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinkarboxylové se získá ethyl-N-[(5R,8S,10R)-1-methyl-6-n-propyl-8-ergolinyll]karbamát.

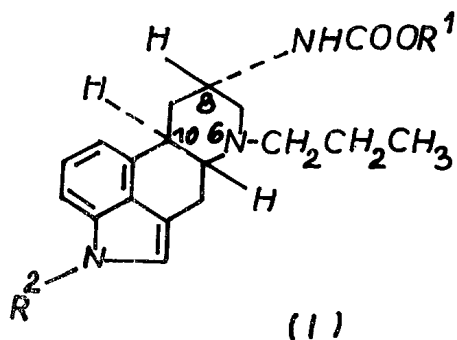
Příklad 6

(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-aminoergolin

Roztok azidu kyseliny (5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinkarboxylové ve zředěné kyselině chlorovodíkové, připravený z hydrazidu kyseliny (1,56 g, 5 mmol) způsobem popsaným v příkladu 1, se za míchání přikape do vroucího roztoku 0,1 N kyseliny chlorovodíkové (100 ml). Reakční směs se míchá asi 2 minuty při teplotě varu směsi, pak se roztok ochladí, zalkalísuje 1 M roztokem hydroxidu sodného na pH 8 až 9 a produkt se vyjme do chloroformu. Po vysušení chloroformového extraktu bezvodým síranem sodným a po oddestilování rozpouštědla se získaný surový produkt (0,25 gramu, výtěžek 92 %) překrytaluje z methanolu. Získá se v nadpisu uvedená sloučenina o t. t. 223 až 225°, $[\alpha]_D^{20} - 42,2^\circ$ (c = 0,2, pyridin).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Estery kyseliny N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamové obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným uhlíkatým řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, a

R² značí atom vodíku nebo methylovou skupinu.

2. Methyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamát.

3. Ethyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamát.

4. Propyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamát.

5. Isopropyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamát.

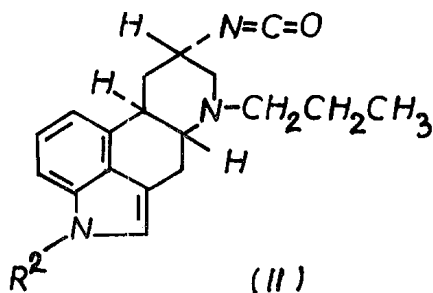
6. Butyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamát.

7. terc. Butyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamát.

8. Benzyl-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamát.

9. Fenyln-N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamát.

10. Způsob výroby esterů kyseliny N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamové obecného vzorce I podle bodu 1 vyznačující se tím, že se (5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinisokyanát obecného vzorce II



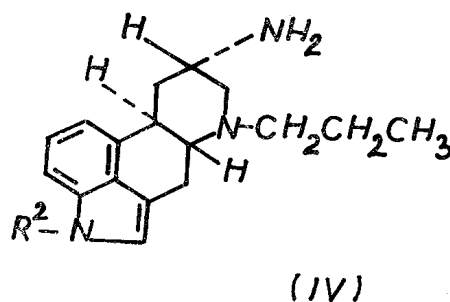
ve kterém R² má shora uvedený význam, uvede do reakce s alkoholem obecného vzorce III

R¹—OH

(III)

ve kterém R¹ značí alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, za vzniku esteru kyseliny N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamové, ve kterém R¹ značí alkylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu a R² má shora uvedený význam.

11. Způsob výroby esterů kyseliny N-[(5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-ergolinyl]karbamové obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se (5R,8S,10R)-6-n-propyl-8-aminoergolin obecného vzorce IV



ve kterém R² má shora uvedený význam, uvede do reakce s esterem kyseliny halogenuhlíčitě obecného vzorce V

X—COOR¹

(V)

ve kterém R¹ má shora uvedený význam a X značí atom bromu nebo chloru, za vzniku karbamátu obecného vzorce I, ve kterém R¹ a R² mají shora uvedený význam.

12. Způsob podle bodu 10 vyznačující se tím, že se reakce isokyanátu obecného vzorce II s alkoholem obecného vzorce III provádí v inertním rozpouštědle, jako v benzenu, toluenu, tetrachlormethanu, 1,2-dichlorethanu nebo v 1,1,2,2-tetrachlorethanu, při teplotě varu reakční směsi a za použití 10- až 100násobného přebytku alkoholu.

13. Způsob podle bodu 11 vyznačující se tím, že se reakce 8-aminoergolinu obecného vzorce IV s esterem kyseliny halogenuhlíčitě provádí v inertním organickém rozpouštědle a v přítomnosti akceptoru kyseliny.

14. Způsob podle bodu 13 vyznačující se tím, že se jako inertního organického rozpouštědla používá aromatického uhlovodíku, jako benzenu nebo toluenu, chlorovaného alifatického uhlovodíku, jako tetrachlor-

methanu, chloroformu nebo methylenchloridu, nebo etheru, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

15. Způsob podle bodu 13 vyznačující se tím, že se jako akceptoru kyseliny používá anorganické báze, jako hydroxidu nebo uhli-

čitanu sodného nebo draselného, nebo organické báze, jako terciárního organického aminu, například triethylaminu, diisopropylethylaminu, pyridinu nebo N-ethylpiperidinu.