

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

213380
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 28 06 79
(21) (PV 4481-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 03 79
(21055) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 08 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/02

(72)

Autor vynálezu

KORNFELD EDMUND CARL, BACH NICHOLAS JAMES, INDIANAPOLIS,
INDIANA (Sp. st. a.)

(73)

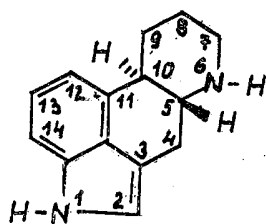
Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 2-azaergolinů a 2-aza-8(nebo 9)-ergolenů

1

Sloučeniny s ergolinovým kruhovým systémem.



mají překvapivou řadu fyziologických účinků. Například mnoho amidů lysergové kyseliny jako je D-8 β -karboxy-6-methyl-9-ergolen mají cenné a unikátní farmakologické vlastnosti. Triviální jméno „ergolin“ bylo použito pro výše uvedenou strukturu a sloučeniny s 9,10 dvojnou vazbou příbuzné lysergové kyselině jsou nazývány 9-ergoleny spíše než 9,10-didehydroergoliny. Jméno D-ergolin nebo D-8-ergolen nebo D-9-ergolen se používají při pojmenovávání specifických sloučenin. Písmeno „D“ označuje, že uhlíkový atom v poloze 5 má konfiguraci, jejíž absolutní stereochemie je označována jako R a že atom vodíku je v poloze β nad rovinou kruhového systému. Avšak moderní používané názvosloví má tendenci vypouštět symbol „D“ z toho důvodu, že nově syn-

2

tetisované ergoliny nebo ergoleny jsou univerzálně deriváty přírodních produktů, jako je lysergová kyselina nebo elymoclavin, přičemž všechny mají R stereochemii „D“ řady a stereochemie na uhlíkovém atomu v poloze 5 je zachována. Rozumí se, že veškeré sloučeniny nebo skupiny ergolinů nebo ergolenů uvedených v předloženém vynálezu mají také R stereochemickou konfiguraci ať již mají před názvem uvedené označení „D“ nebo ne.

Mezi farmakologicky aktivní amidy kyseliny lysergové patří v přírodě se vyskytující oxytoxické alkaloidy (ergocitrin, ergokryptin, ergonovin, ergocristin, ergosin, ergotamin a jiné) syntetické oxytocické sloučeniny, jako je methergin a syntetické halucinogeny, jako je diethylamid kyseliny lysergové nebo LSD. Amidy D-6-methyl-8-karboxyergolinu, známé obecně jako dihydroergotové alkaloidy jsou oxytocická činidla nižšího účinku a také nižší toxicity než jsou samotné ergotové alkaloidy. Nedávno bylo Clemensem, Semonským, Meitesem a jejich spolupracovníky nalezeno, že mnohé látky příbuzné ergotovým alkaloidům mají účinek inhibující prolaktin a jsou také použitelné pro léčení parkinsonismu. Odkazy zahrnují tyto nové nálezy v oblasti chemie ergolinu a tvoří podklad pro předložený vynález, ale

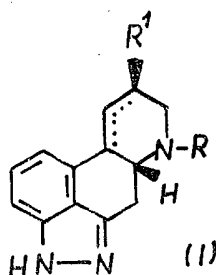
nutně netvoří dosavadní stav techniky. Jedná se o následující práce: Nagasawa a Mei-

tes, Proc. Soc. Exp't'l. Biol. Med., 135, 469 (1970); Lutterbeck aj., Brit. Med. J., 228, [24. července 1971]; Heuson aj., Europ. J. Cancer, 353 (1970); Coll. Czech. Chem. Commun., 33, 577 (1968); Nature, 221, 666 (1969); Seda a j., J. Reprod. Fert., 24, 263 (1971); Mantle a Finn, J. Reprod. Fert., 441; Semonsky a spol., Coll. Czech. Chem. Comm., 36 2200 (1971), 42, 1209 (1977); Schaar a Clemens, Endocr., 90, 285—288 (1972); Clemens a Schaar, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139, 659—662 (1972); Bach a Kornfeld, Tetrahedron Letters, 3225 (1974); Conodi aj., J. Pharm. Pharmac., 25, 409 (1973); Johnson aj., Experientia, 29, 763 (1973); Stone, Brain Research, 72, 1977 (1974); Lieberman aj., J. A. M. A., 238, 2380 (1977); Cassady aj., J. Med. Chem., 17, 300 (1974); Sweeney aj., Con. Res., 35, 106 (1975); Fehr aj., Helv. Chem. Acta, 53, 2197 (1970); Bernardi aj., Il Farmaco-Ed. Sci., 30, 789 (1975); a Cassady a Floss, Lloydia, 40, 90 (1977). Nedávno vydané patenty v oblasti ergolinů nebo derivátů lysergové kyseliny jsou:

USA patent 3 923 812, USA patent 3 920 664, USA patent 3 901 894, USA patent 3 929 796, USA patent 3 944 582, USA patent 3 934 772, USA patent 3 954 988, USA patent 3 957 785, USA patent 3 959 288, USA patent 3 966 739, USA patent 3 968 111, USA patent 4 001 242, USA patent 4 122 177, USA patent 4 075 213, USA patent 4 075 212, USA patent 3 985 252, USA patent 3 904 757, USA patent 4 096 265, USA patent 3 752 888, USA patent 3 752 814, USA patent 4 110 339, USA patent 4 054 660.

2-azaergoliny a 2-aza-8-(nebo 9)-ergoleny nebyly dosud uvedeny.

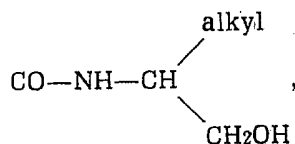
Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy 2-azaergolinů a 2-aza-8- nebo 9)-ergolenů obecného vzorce I



kde

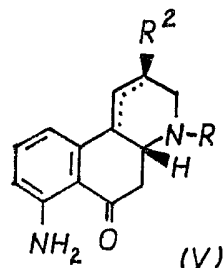
R je atom vodíku, methyl, ethyl nebo n-propyl, tečkovaná čára znamená případně přítomnou dvojnou vazbu, a

R¹ je COO alkyl nebo



kde alkyl má 1 až 2 atomy uhlíku nebo CH₂X, kde X je SCH₃, SO₂CH₃, OCH₃, Cl, Br, OH, CN, OSO₂alkyl (s 1 až 3 atomy uhlíku), —O-tosyl, nebo OSO₂fenyl a jejich soli s kyselinami,

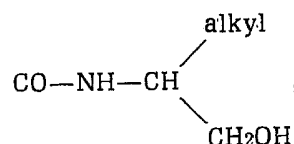
který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



kde

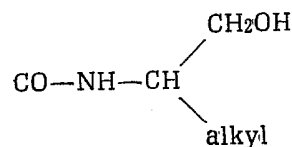
R a tečkovaná čára mají význam uvedený výše,

R² je COOalkyl,



kde alkyl má 1 až 2 atomy uhlíku nebo CH₂X, kde X je SO₂CH₃, OCH₃, Cl, Br, OH, CN, OSO₂alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, O-tosyl nebo OSO₂fenyl, s dusitanem v přítomnosti silné minerální kyseliny, načež se provede reakce s redukčním činidlem a případně se provede reakce esterů sulfonové kyseliny sloučeniny obecného vzorce I ve významu substituentu R¹ se sodnou solí methylmerkaptanu, methylátu sodného nebo sodné soli methansulfonové kyseliny a získají se sloučeniny vzorce I, kde R¹ je zbytek CH₂X, kde X je SCH₃, OCH₃ nebo SO₂CH₃ a případně se pak provede reakce sloučeniny, kde R¹ je CH₂X, kde X je OH s thionylchloridem nebo PBr₃ za vzniku sloučenin vzorce I, kde R¹ je CH₂X, kde X je Cl nebo Br, a případně se dále tento produkt nechá reagovat s kyanidem sodným za vzniku sloučenin vzorce I, kde R¹ je CH₂X, kde X je CN a případně se převede vzniklá sloučenina obecného vzorce I na sůl s kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ je COO alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku nebo CH₂X, kde X je Cl, Br, OH, OSO₂alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, O-tosyl nebo OSO₂fenyl nebo kde R je atom vodíku, jsou použitelné jako meziproducty při přípravě farmakologicky aktivních sloučenin, kde R je methyl, ethyl nebo n-propyl a R¹ je substituent



s 1 až 2 atomy uhlíku nebo CH_2X , kde X je SCH_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 nebo CN .

Soli s kyselinami těchto farmakologicky aktivních sloučenin vzorce I se mají tvořit pouze s netoxickými kyselinami, to je s kyselinami, jejichž anionty nezpůsobují toxicitu preparátu. Soli sloučenin vzorce I s kyselinami zahrnují soli dovezené od netoxických anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusičná a kyselina fosforečná, jakož i soli odvozené od netoxických organických kyselin, jako jsou alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, fenylem substituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové kyseliny a alkandikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny.

Tyto farmaceuticky vhodné soli zahrnují sulfáty, pyrosulfáty, hydrogensulfáty, sulfity, hydrogensulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, pyrofosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, propionáty, dekanóáty, kapryláty, arkyláty, formiáty, isobutyráty, kuprináty, heptanoáty, propioláty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleináty, mandeláty, butin-1,4-dioáty, hexin-1,6-dioáty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, methoxybenzoáty, ftaláty, tereftaláty, benzensulfonáty, toluensulfonáty, chlorbensensulfonáty, xylensulfonáty, fenylacetáty, fenylbutyráty, citráty, laktáty, β -hydroxybutyráty, glykoláty, maláty, tartráty, methansulfonáty, propansulfonáty, naftalen-1-sulfonáty, naftalen-2-sulfonáty a podobné soli.

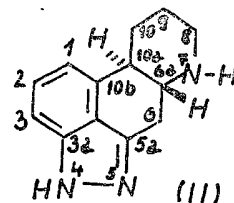
Ve vzorci I výraz „alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku“ zahrnuje methyl a ethyl a výraz „alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku“ zahrnuje n-propyl a isopropyl.

Ve sloučenině vzorce I, kde případně přítomná kruhová dvojná vazba je nasycená, se sloučeniny nazývají 2-azaergoliny. Jestliže Δ^8 nebo Δ^9 dvojná vazba je přítomná, kruh je nenasycený, jsou sloučeniny jmenovány jako 2-aza-8-ergoleny nebo 2-aza-9-ergoleny.

Je nutno poznamenat, že stereochemie na třech chirálních centrech, v poloze 5, 8 a 10 je určená, atom vodíku v poloze 5 je β , případně přítomný atom vodíku v poloze 10 je α a substituent R^1 v poloze 8 je také β , jestliže je přítomná 9,10 dvojná vazba. (V 8-argolech je pouze jeden substituent v poloze C8 a je planární, to je v rovině atomů uhlíku 7, 8, 9 a 10.) Sloučeniny výše uvedeného vzorce I představuje jeden ze dvou možných trans-spojených stereoisomerů, to je 5 β ,10 α -isomer. Stejně tak substituent v poloze C-8 je vždy β -cis k atomu uhlíku v poloze C-5 a trans k případně přítomnému atomu vodíku v poloze C-10. Stereochemie může být přiřazena vzhledem k tomu, že

jak bude uvedeno níže, sloučeniny vzorce I jsou syntetizovány z ergolinů nebo ergolenů, které jsou buď deriváty lysergové kyseliny (5 β ,8 β -karboxy-9-ergolen), dihydrolysergové kyseliny, (trans-5 β ,10 α ,8 β -karboxy-ergolin) nebo elymoclavinu (8-hydroxymethyl-trans-5 β ,10 α ,8-ergolen). Konfigurace těchto výchozích materiálů, které nejsou ovlivněny syntetickým postupem, je stanovena a je označena písmenem „D“. Symbol „D“ tak označuje, že atom vodíku v poloze 5 je β a atom vodíku v poloze 10 je α .

Systematické pojmenování sloučenin vzorce I je složitější. Například D-6-methyl-8 β -(methylthio)methyl-2-azaergolin, vzorce I, kde R je CH_3 , R^1 je $\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ a nasycený kruh v poloze 8 a 9 se systematicky pojmenovává jako (6aR,9 β -trans)-4,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahydro-7-methyl-9-[(methylthio)methyl]indazolo[4,3-f,g]chinolin. Číslování indazolo[4,3-f,g]chinolinového kruhového systému je uvedeno ve vzorci II



Příklady sloučenin spadajících do rozsahu sloučenin vzorce I jsou

D-6-ethyl-8 β -methoxymethyl-2-azaergolin oxalát,

D-6-n-propyl-8 β -(methylthio)methyl-2-azaergolin maleinát,

D-6-methyl-8-methylsulfinylmethyl-2-aza-8-ergolin,

D-6-ethyl-8 β -hydroxymethyl-2-aza-9-ergolen fosfát,

N-(2-hydroxy-1-methyl)ethyl D-6-methyl-2-aza-9-ergolen-8 β -karboxamid,

N-(2-hydroxy-1-ethyl)ethyl D-6-n-propyl-2-aza-8-ergolen-8-karboxamid,

ethyl D-6-methyl-2-aza-9-ergolen-8 β -karboxylát,

D-6-ethyl-8 β -kyanomethyl-2-azaergolin,

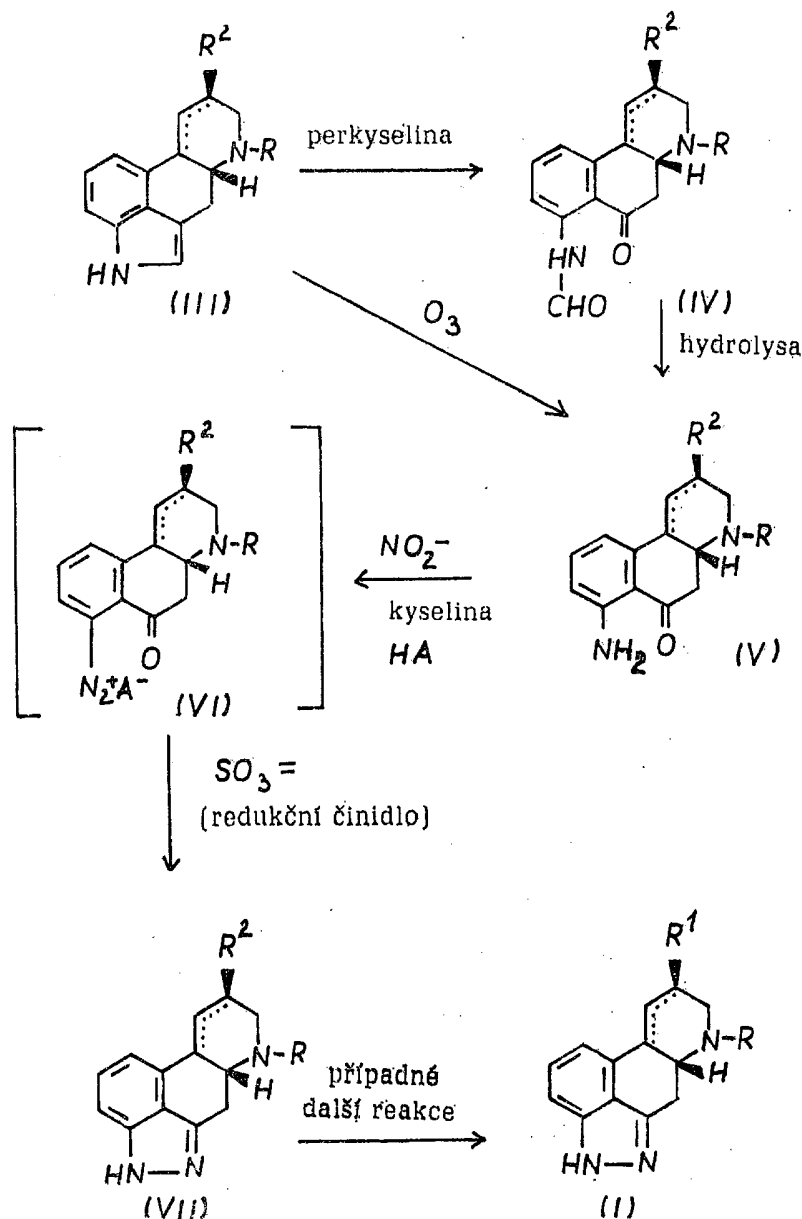
D-6-n-propyl-8-chlormethyl-2-aza-8-ergolen tartrát,

D-6-n-methyl-8-p-tosylmethyl-2-aza-8-ergolen-oxalát apod.

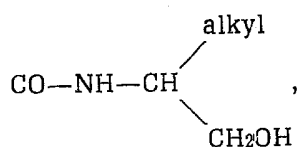
Příprava sloučenin vzorce I zahrnuje základní stupeň převedení indolového kruhového systému ergolinu nebo 8 (nebo 9) ergo-

lenu na 2-azaergolin nebo 2-aza-8(nebo 9)-ergolen obsahující pyrazolový kruh. Tento reakční sled je znázorněn níže.

Reakční schéma I



Ve výše uvedeném reakčním schématu substituent R má stejný význam jaký byl uveden níže, a R² znamená ty substituenty z R¹, jak bylo definováno výše, které nejsou náchylné ani k oxidaci ani k redukci hydrogensulfitu. Tak R² zahrnuje COOalkyl,



kde alkyl obsahuje 1 až 2 atomy uhlíku, nebo CH₂X, kde X je SO₂CH₃, OCH₃, Cl, Br, OH, CN, OSO₂-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, o-tosyl nebo -OSO₂fenyl. HA značí silnou minerální kyselinu.

Podle výše uvedeného reakčního schématu se ergolin, 8-ergolen nebo 9-ergolen

obecného vzorce III oxiduje perkyselinou, jako je jodistan sodný, chloristan sodný, bromistan sodný nebo pod. na 6-keto-7-chinolinylformamid [IV]. Zbytek molekuly včetně substituentů R a R² není ovlivněn oxidací. Formamid vzorce IV se může hydrolyzovat kyselinou nebo bází a získá se volný amin vzorce V. Alternativně se výchozí ergolin nebo ergolen vzorce III může přímo ozonizovat na 7-amino-6-ketobenzo[f]chinolin vzorce V. Tato posledně uvedená reakce se provádí postupem podle Belalattého aj. Tetrahedron 33, 1821 (1977) za použití methylesteru dihydrolyseřgové kyseliny, jakožto substrátu. 6-keto-7-amin vzorce V se pak diazotuje na meziprodukt, 6-keto-7-diazoniiovou sůl vzorce VI. Diazotace se provádí standardními postupy za použití na-

příklad dusitanu sodného a silné minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková. Se stejným úspěchem se také mohou použít tercibutyl- a terc.amylnitrity. Diazoniová sůl vzorce VI se neizoluje a pak se redukuje za vzniku pyrazolového kruhu a eliminace 6-ketoskupiny. Vhodná redukční činidla zahrnují SO_2 , hydrogensulfity nebo sulfity, čím s kyselinou chlorovodíkovou apod. Produktem této reakce je 2-azaergolin nebo 2-aza-8-(nebo 9)-ergolen, ve kterých různé substituenty mají stejný význam jaký byl uveden výše. Azasloučenina vzorce VII se pak může dále převádět na sloučeninu vzorce I, která není připravenitelná výše uvedeným postupem, zejména 8 β -(methylthiomethyl)deriváty vzhledem k tomu, že skupina $\text{CH}_3\text{—S—CH}_2$ nemůže být přítomna během oxidace perkyselinou nebo ozónem a musí být vytvořena po otevření kruhu a provedení cyklizace, jak bylo uvedeno výše. Methylthiomethylskupina může být samozřejmě zavedena náhradou skupiny, kde R^2 je substituent, který je stálý při oxidačních postupech, jako je mesyloxymethylskupina.

Výchozí materiály uvedeného vzorce III výše jsou buď deriváty lysergové kyseliny (R je methyl, R^2 je ethoxykarbonyl a Δ^9 dvojná vazba) nebo dihydrolysergové kyseliny (R je methyl, R^2 je methoxykarbonyl a tečkovaná vazba v kruhu je nasycená), nebo elymoclavinu (R je methyl, R^2 je hydroxymethyl a Δ^8 dvojná vazba). Výchozí materiály se mohou zpracovávat tak, že vznikají ostatní skupiny, kde R^2 jsou ostatní skupiny. Dále methylskupina v poloze N-6- se může nahradit za ethyl nebo n-propyl podle standardních postupů.

Dále jsou uvedeny různé transformace skupin v poloze C-8 a N-6, které se mohou provádět buď před, nebo po oxidačním otevření kruhu a reduktivní cyklizací objasněné v reakčním schématu I s výše znázorněnou výjimkou methylthiomethylové skupiny, která se může zavést až po přípravě 2-azaskupiny. Nejprve použitím nižších alkylesterů lysergové nebo dihydrolysergové kyseliny, jakožto výchozích materiálů se esterová skupina v poloze C-8 může redukovat hydridem kovu, jakožto redukčním činidlem, jako je lithiualuminiumhydrid v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti za vzniku 8 β -hydroxymethylskupiny. Mohou se také použít i ostatní hydridy kovů včetně lithiumtrimethoxyaluminiumhydridu nebo borohydridu sodného s chloridem hlinitým. Vhodným rozpouštědlem je také diethylether. 8 β -hydroxymethylskupina se může esterifikovat mesylchloridem, tosylchloridem nebo benzensulfonylchloridem a získá se 8 β -mesyloxymethyl, tosyloxymethyl nebo benzensulfonyloxymethylderivát. Sulfonátové estery jsou vhodné odstupující skupiny a mohou se snadno nahradit reakcí se sodnou solí methylmerkaptanu s methylátem sodným nebo se sodnou solí methansulfonové kyseliny a získají se tak odpovídající

methylthiomethyl-, methoxymethyl- nebo methylsulfonylmethylderiváty. Alternativně se hydroxylová skupina 8 β -hydroxymethylergolinu nebo 9-ergolenu může nahradit za atom chloru nebo bromu za použití thionylchloridu, PBr_3 apod. a získá se odpovídající chlormethyl nebo brommethylderivát. Tyto halogeny jsou vynikající odstupující skupiny a mohou se snadno nahradit za kteroukoli skupinu použitím sodné soli nebo kyanidu sodného a získá se odpovídající kyanomethylderivát.

6-methylskupina přítomná ve všech běžných výchozích materiálech a v každém z jejich transformačních produktů se může odstranit a nahradit za ethylskupinu nebo n-propylskupinu postupem podle USA patentu č. 3 920 664, příklad 8). Podle tohoto postupu se samotný bromkyan nebo s výhodou v inertním rozpouštědle nechá reagovat například s D-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-9-ergolenem za vzniku odpovídajícího 6-kyanoderivátu. Vhodná inertní rozpouštědla pro tuto reakci zahrnují chlorované uhlovodíky, jako je chloroform, methylendichlorid, chlorid uhličitý a ethylendichlorid, aromatické uhlovodíky včetně benzenu, toluenu nebo xylenu a polární rozpouštědla, jako je dimethylacetamid, dimethylformamid a dimethylsulfoxid. Reakční teplota není rozhodující a pro reakci se mohou použít teploty od teploty místnosti až do teploty varu použitého rozpouštědla. N-kyanoskupina se snadno odstraní redukcí se zinkovými prachem v kyselině octové a připraví se tak sekundární aminická funkční skupina (NH) v poloze N-6. Štěpením zinkem v kyselině octové N-kyanoskupiny se běžně provádí blízko teploty varu použitého rozpouštědla, 100 až 120 °C. Štěpení kyanoskupiny se také může provádět kyselou nebo bazickou hydrolýzou. Kromě jiných redukčních činidel se může místo zinku a kyseliny octové používat Raney nikl a vodík. Alternativně se N-methylskupina může odstranit z 9-ergolenu reakcí s chlorformiátem, jako je methylchlorformiát, fenylochlorformiát, benzylchlorformiát, trichlorethylchlorformiát apod. Získá se tak jako meziprodukt karbamát, jehož skupina se může štěpit za vzniku požadovaného 6-norsekundárního aminu.

Alkylace sekundárního aminu s ethyl- nebo n-propylhalogenidem, tosylátem a jinými činidly se může provádět v inertním rozpouštědle, s výhodou v polárním rozpouštědle, jako je dimethylacetamid, dimethylformamid, acetonitril, nitromethan aj. při teplotě od 20 do 50 °C. Vhodné báze, které mohou být přítomné v reakční směsi jako činidla odstraňující kyseliny zahrnují anorganické báze, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný, hydroxid sodný a ostatní, jakož i organické báze, jako jsou terciární aminy, zejména aromatické terciární aminy, jako je pyridin.

Alternativně sekundární amin připravený

demethylací v poloze N-6 se může acylovat v přítomnosti terciárního aminu při teplotě místnosti reakcí s acetylchloridem nebo proamidem. Redukcí amidu v poloze N-6 (a případně současně esterové skupiny v poloze C-8, jako v methylesteru dihydrolysergové kyseliny), hydridem kovu, jakožto redukčním činidlem, jako například lithiualuminiumhydridem, v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti se získá odpovídající D-6-ethyl (nebo n-propyl)-8 β -hydroxymethylergolin. Jestliže je přítomna v poloze C-8 skupina, která může reagovat s redukčním činidlem nežádoucím způsobem, může se zavést chránicí skupina.

Výše uvedené ergolinové sloučeniny se mohou připravit z elymoclavinu, jakož i z dihydrolysergové kyseliny redukcí Δ^8 -dvojně vazby a získá se D-6-methyl-8 β -hydroxymethylergolin. Stejný sled reakcí pro zavedení ostatních skupin zahrnuje náhradu methylskupiny v poloze N-6 za ethyl nebo n-propylskupinu, načež se provede náhrada hydroxymethylové skupiny v poloze C-8 za methoxymethylskupinu, methylsulfonylmethyl nebo methylmerkaptomethyl přes meziprodukt, mesylát jak bylo popsáno výše.

Při provádění transformací v poloze C-8 se vychází z elymoclavinu. Vzhledem k tomu, že hydroxyl hydroxymethylové skupiny je allylický hydroxyl, náhrada za chlor je dostupným postupem a allylický chlor se snadno nahradí za kyanoskupinu, methoxyskupinu, methylsulfonyl nebo methylmerkaptoskupinu a získají se sloučeniny vzorce I s Δ^9 -dvojnou vazbou, kde R^1 je CH_2X a X je SCH_3 , OCH_3 , CN nebo SO_2CH_3 . S výhodou se používá směs trifenylfosfinu a CCl_4 jako chlorační činidlo pro allylický hydroxyl v elymoclavinu nebo 2-azaelymoclavinu. Rovněž tak se mohou použít jiná chlorační činidla, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, hydrochlorid diethyletheru, halogenid fosforitý nebo POCl_3 , přičemž se musí brát zřetel na příliš silná činidla, aby nevznikly nežádoucí vedlejší produkty.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech.

Příklad 1

Příprava D-6-n-propyl-8 β -methoxymethyl-2-azaergolinu

1,9 g methansulfonátu D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolinu se rozpustí v 50 ml methanolu a 50 ml vody. Tento roztok se přidá k roztoku obsahujícímu 2,14 g jodistanu sodného v 200 ml vody. Reakční směs se míchá 2,25 hodiny, načež po zředění vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného se získaný alkalický roztok extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a pak vysuší. Odpařením chloroformu ve vakuu se získá odpa-

rek sestávající z N-[1,2a,3,4,4a,5,6,10b α -oktahydro-2 β -(methoxymethyl)-6-oxo-4-n-propylbenzo[f]chinolin-7-yl]formamidu vzniklého výše uvedenou reakcí. Sloučenina se vyčistí chromatografií na 35 g florisilu za použití chloroformu obsahujícího zvyšující se množství 1–2 % methanolu jakožto elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují požadovanou sloučeninu, se spojí a rozpouštědlo se odpaří ze spojených frakcí ve vakuu. Požadovaný benzochinolin připravený výše uvedeným způsobem se převede na maleinát rozpuštěním volné báze v etheru a přidáním etherického roztoku maleinové kyseliny. Krystalizací soli ze směsi methanolu a etheru se získá 1,10 g N-[1,2a,3,4,4a,5,6,10b α -oktahydro-2 β -(methoxymethyl)-6-oxo-4-n-propylbenzo[f]chinolin-7-yl]formamid maleátu teploty tání 172 až 173 °C.

Analýza:

vypočteno:

61,87 % C, 6,77 % H, 6,27 % N,

nalezeno:

61,62 % C, 6,91 % H, 6,21 % N.

840 mg výše uvedené maleinové soli se rozpustí ve 100 ml methanolu, ke kterému se přidá 100 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Hydrolytická směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a pak se zředí vodou. Alkalický roztok se několikrát extrahuje chloroformem a chloroformové extrakty se spojí. Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením chloroformu se získá 0,62 g 2 β -(methoxymethyl)-4-n-propyl-6-oxo-7-amino-1,2a,3,4,4a,5,6,10b α -oktahydro-benzo[f]chinolinu a odparek se překrystaluje z methanolu a taje při 81 až 88 °C.

Krystalický aminoketon (2 mmoly) se rozpustí ve směsi 10 ml vody a 10 ml 12 N vodné kyseliny chlorovodíkové. Směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C. K tomuto roztoku se přikápe roztok 150 mg dusitanu sodného a 5 ml vody. Diazotační roztok se pak přikápe k 50 ml 7 % vodné kyseliny siřičité nasycené kyslíčkem siřičitým a během tohoto přidávání se teplota udržuje v rozmezí 0 až 5 °C. Reakční směs se také během reakce probublává kyslíčkem siřičitým. Reakční směs se ponechá 16,5 hodiny při teplotě místnosti a po této době se zalkalizuje vodným koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného. Alkalický roztok se několikrát extrahuje směsí chloroformu a isopropanolu. Organické extrakty se oddělí a spojí. Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek sestávající z D-6-n-propyl-8 β -methoxymethyl-2-azaergolinu. Chloroformový roz-

tok odparku se chromatografuje na 30 g florisilu za použití chloroformu, obsahujícího zvyšující se množství (2 až 3 %) methanolu, jakožto elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují požadovaný 2-azaergolin se spojí a získá se 560 mg D-6-n-propyl-8 β -methoxymethyl-2-azaergolinu tající při 256 až 258 °C za rozkladu. Odpovídající mesylát taje při 257 až 259 °C (rozklad) po krystalizaci ze směsi etheru a methanolu.

Analýza:

vypočteno:

57,70 % C, 7,39 % H, 10,62 % N, 8,11 % S,

nalezeno:

57,61 % C, 7,23 % H, 10,46 % N, 8,09 % S.

Výše uvedeným postupem se methylester lysergové kyseliny oxiduje jodistanem sodným za vzniku odpovídajícího 2β-methoxykarbonyl-4-methyl-6-oxo-7-formamido-2,3,4,4a,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu. Sloučenina taje nad 300 °C po rekrystalizaci z methanolu a její infračervené spektrum a ostatní fyzikální měření jsou v soulase s očekávanou strukturou. Hydrolyzou se odštěpí formylcová skupina a diazotací a redukcí diazoniové soli kyselinou siřičitou se získá D-6-methyl-8β-methoxykarbonyl-2-aza-9-ergolen.

Obdobně oxidací ergonovin maleinátu se získá N-(2-hydroxy-1-methylethyl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-4-n-propyl-6-oxo-1-formamido-benzo[f]chinolin-2β-yl-karboxamid. Odštěpením formylové skupiny, následující diazotací takto vzniklého aminu a redukcí diazoniové soli kyselinou siřičitou se získá N-(2-hydroxy-1-methylethyl)-6-n-propyl-2-aza-9-ergolenyl-8β-yl-karboxamid.

Příklad 2

Příprava 2-azaelymoclavinu (také pojmenovaného D-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-2-aza-8-ergolen)

Postupem podle příkladu 1 se 2,1 g methansulfonátu elymoclavinu a 50 ml vody přidá k roztoku 2,6 g jodistanu sodného v 200 ml vody. Tento produkt se izoluje a čistí postupem podle příkladu 1 včetně použití posledního stupně, chromatografie izolovaného surového produktu na florisilu za použití chloroformu obsahujícího zvyšující se množství 2 až 5 % methanolu jakožto elučního činidla. Chromatografické frakce obsahující 3,4,4a,5,6,10b α -hexahydro-2-hydroxymethyl-4-methyl-6-oxo-7-formamido[f]chinolin vzniklý výše uvedenou reakcí se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Krystalizací odparku se získá po krystalizaci ze směsi etheru s malým množstvím methanolu 3,4,4a,5,6,10b α -hexahydro-2-hydroxymethyl-4-methyl-6-oxo-7-formamidobenzo-

[f]chinolin. teploty tání 142 až 144 °C za rozkladu.

Analýza:

vypočteno:

67,12 % C, 6,34 % H, 9,78 % N.

nalezeno:

66,91 % C, 6,27 % H, 9,64 % N.

Postupem podle příkladu 1 se 1 g výše připraveného formamidoderivátu rozpustí v 50 ml methanolu, ke kterému se přidá 50 ml 10 % vodného hydroxidu sodného. 7-amino-sloučenina vzniklá výše uvedenou hydrolyzou se izoluje postupem podle příkladu 1. Výtěžek 0,70 g. Amonosloučenina [3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2-hydroxymethyl-6-oxo-7-amino-4-methylbenzo[f]chinolin se rozpustí v 20 ml 6 N vodné kyseliny chlorovodíkové. Kyselý roztok se ochladí v lázni s ledem. K tomuto roztoku se přikape 190 mg dusitanu sodného v 5 ml vody. Vzniklý roztok obsahující 7-diazoniumchlorid vytvořený výše uvedenou reakcí se pomalu přidá k roztoku 50 ml 7 N kyseliny siřičité nasycené kyslíčnickem siřičitým při 0 až 5 °C. Během přidávání a 15 minut po něm se reakční směs probublává kyslíčnickem siřičitým. Reakční směs se udržuje přes noc při teplotě místnosti a zalkalizuje se 14 N vodným roztokem hydroxidu amonného. 2-aza-elymoclavin vzniklý výše uvedenou reakcí se extrahuje několika dávkami směsí chloroform-iso-propanol. Extrakty se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek obsahující 2-azaelymoclavin, který se čistí chromatografií na 30 g florisilu za použití chloroformu se zvyšujícím se množstvím (2 až 10 %) methanolu. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují požadovaný 2-aza-elymoclavin se spojí. Hydrochloridová sůl se připraví rozpuštěním volné báze v ethanolu a přidáním ekvivalentu ethanolicke kyseliny chlorovodíkové. Takto připravený 2-azaelymoclavin hydrochlorid taje při teplotě kolem 280 °C za rozkladu.

Analýza:

vypočteno:

61,75 % C, 6,2 % H, 14,40 % N, 12,15 % Cl,

nalezeno:

61,59 %C, 6,19 % H, 14,20 % N, 11,97 % Cl.

2-azaelymoclavin připravený tímto způsobem se může převést na aktivní sloučeninu reakcí hydroxymethylové funkční skupiny s thionylchloridem v pyridinu a získá se tak D-6-methyl-8-chlormethyl-2-aza-8-ergolen. Reakcí takto vzniklého chloridu se sodnou solí methylmerkaptanu, s methylátem sodným nebo kyanidem sodným se získá odpo-

vídaljší sloučenina obecného vzorce I výše,
kde R je methyl a R¹ je
CH₃—S—CH₂, CH₃—O—CH₂ nebo CN—CH₂.

Příklad 3

Příprava D-6-methyl-8β-methylthiomethyl-
-2-azaergolinu

1 g D-6-methyl-8-mesyloxymethylergolinu (přípravený postupem uvedeným v příkladu 6, USA patentu 3 920 664) a 0,2 ml methan-sulfonové kyseliny se rozpustí v 50 ml methanolu. Tento roztok se přidá k roztoku obsahujícímu 1,3 g jodistanu sodného v 100 ml vody. Oxidační směs se míchá 2,75 hodiny při teplotě místnosti a po této době se zředí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Alkalická směs se několikrát extrahuje chloroformem a chloroformové extrakty se spojí. Spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá odparek obsahující N-[1,2,3,4,4a,5,6,10bα-oktahydro-2β-(mesyloxymethyl)-6-oxo-4-methylbenzo-[f]chinolin-7-yl]formamid vzniklý výše uvedenou reakcí. Sloučenina se čistí chromatografií na 35 g florisilu za použití chloroformu obsahujícího zvyšující se množství (1 až 5 %) methanolu jakožto elučního činidla. Frakce, které obsahují podle chromatografie na tenké vrstvě požadovanou sloučeninu se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. N-[1,2,3,4,4a,5,6,10bα-oktahydro-2β-(mesyloxymethyl)-4-methyl-6-oxobenzo-[f]chinolin-7-yl]formamid se krystaluje z etheru a taje při 145 až 146 °C.

Analýza:

vypočteno:

55,72 % C, 6,05 % H, 7,64 % N, 8,75 % S,

nalezeno:

55,78 % C, 6,16 % H, 7,46 % N, 8,72 % S.

815 g N-[1,2,3,4,4a,5,6,10bα-oktahydro-2β-(mesyloxymethyl)-4-methyl-6-oxobenzo-[f]chinolin-7-yl]formamidu se suspenduje v 50 ml methanolu. K této suspenzi se přidá 10 % vodného hydroxidu sodného. Hydrolytická směs se míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku 1,75 hodiny. Reakční směs se zředí vodou a zředěná směs se několikrát extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením chloroformu se získá 650 mg 2β-mesyloxymethyl-4-methyl-6-oxo-7-amino-1,2,3,4,4a,5,6,10bα-oktahydrobenzo-[f]chinolinu. Sloučenina se překrystaluje z etheru a taje při 139 až 140 °C.

Analýza:

vypočteno:

56,79 % C, 6,55 % H, 8,28 % N, 9,47 % S,

nalezeno:

56,74 % C, 6,44 % H, 8,12 % N, 9,21 % S.

2,6 g 2β-[mesyloxymethyl]-4-methyl-6-oxo-7-amino-1,2,3,4,4a,5,6,10bα-oktahydrobenzo-[f]chinolinu se rozpustí ve směsi 25 ml vody a 25 ml 12 N vodné kyseliny chlorovodíkové. Kyselý roztok se ochladí v lázni s ledem. K tomuto roztoku se přikape 570 mg dusitanu sodného v 15 ml vody. Po skončení přidávání dusitanu sodného se vzniklý roztok po částech rychle přidává k 125 ml 7% vodné kyseliny siřičité nasycené kyslíčkem siřičitým při teplotě v rozmezí 5 až 7 °C. Reakční směs se probublává kyslíčkem siřičitým a pak ještě dalších 15 minut. Reakční směs se nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti, načež se nalije na led. Kyselý roztok se zalkalizuje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného. Vzniklá alkalická směs se několikrát extrahuje směsí rozpouštědel chloroform-isopropanol. Organické extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá po krystalizaci z methanolu D-6-methyl-8β-mesyloxymethyl-2-azaergolen teplo-ty tání 183 až 185 °C za rozkladu.

Analýza:

vypočteno:

57,29 % C, 6,31 % H, 12,53 % N, 9,56 % S,

nalezeno:

57,35 % C, 6,33 % H, 12,25 % N, 9,35 % S.

1,5 g methylmerkaptanu se rozpustí v 100 ml dimethylformamidu a roztok se ochladí v lázni s ledem. Po částech se pak přidá 1,5 g hydridu sodného ve formě 50 % suspenze v minerálním oleji. Po skončení přidávání hydridu sodného se přikape roztok 1 g D-6-methyl-8β-mesyloxymethyl-2-azaergolinu v 50 ml dimethylformamidu. Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se míchá 1,75 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se pak zředí vodou a vodná směs se několikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se oddělí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá D-6-methyl-8β-(methylthiomethyl)-2-azaergolin vzniklý výše uvedenou reakcí. Sloučenina se čistí chromatografií na florisilu použitím chloroformu obsahujícího zvyšující se množství 0 až 3 % methanolu jakožto elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují požadovanou sloučeninu, se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Vzniklý odparek obsahující vyčištěný D-6-methyl-8β-(methylthiomethyl)-2-azaergolin taje při 218 až 221 °C.

Celsia za rozkladu. Volná báze se suspenduje v 10 ml horkého methanolu a 0,15 ml methansulfonové kyseliny a pak se přidá 5 ml methanolu. Směs se zahřívá až do vzniku roztoku. Roztok se pak nechá vychladnout na teplotu místnosti. D-6-methyl-8β(methylthiomethyl)-2-azaergolin-methansulfonát tak je při 290 °C za rozkladu (90 % výtěžek).

Analýza:

vypočteno:

53,24 % C, 6,57 % H, 10,96 % N, 16,72 % S,

nalezeno:

53,44 % C, 6,59 % H, 10,68 % N, 16,66 % S.

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny obecného vzorce I jsou použitelné jako neuroleptická činidla. Tato aktivita byla prokázána schopností sloučenin blokovat syndrom u myši, který se charakterizuje výbušným skákáním vyvolaným po aplikaci D-amphe-

taminu a L-DOPA. Podle tohoto postupu se myším injikuje D-amphetamin intraperitoneálním způsobem v dávce 3 mg/kg. Po 15 minutách se podkožně injikuje chlorid sodný a pak intraperitoneálně L-DOPA v množství 300 mg/kg. Deset minut po injekci L-DOPA se počítá počet skoků po dobu 30 minut. Při testování preparátu na neuroleptický účinek se testovaná sloučenina injikuje místo chloridu sodného výše uvedeným způsobem, a to v různých dávkách. Následující tabulka objasňuje výsledky stanovení schopnosti sloučenin vzorce I blokovat stereotypní skákání. V tabulce ve sloupci 1 je uveden název sloučeniny, ve sloupci 2 dávka, ve sloupci 3 celkový počet skoků, ve sloupci 4 průměrný počet skoků na myš $\pm$ standardní odchylka a ve sloupci 5 procenta inhibice skoků.

Známý neuroleptický preparát, haloperidol ve stejném testu dává 70 % inhibice skoků při dávce 0,3 mg/kg a 82 % inhibice v dávce 1 mg/kg.

TABULKA

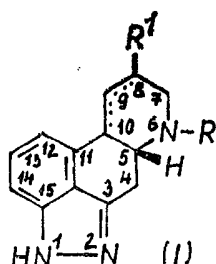
název sloučeniny	dávka v mg/kg	počet skoků	průměr skoků na myš $\pm$ std. odchylka	% inhibice
D-6-methyl-8β-(methylthio- methyl)-2-azaergolinmethan- sulfonát	kontrola	9 821	818 $\pm$ 153	47,9
	3	5 113	426 $\pm$ 117	
	kontrola	12 099	1008 $\pm$ 232	44,6
	10	6 096	508 $\pm$ 191	

Při použití sloučenin vzorce I jakožto neuroleptických činidel se ergolin, 8-ergolen nebo 9-ergolen nebo jejich soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami aplikuje například orálně. Při parenterální aplikaci se injekce s výhodou aplikují podkožně za použití příslušných farmaceutických formulací. Stejně účinné jsou ostatní způsoby parenterální aplikace, jako je intraperitoneální, intramuskulární nebo intravenosní apli-

kace. Zejména při intravenosní nebo intramuskulární aplikaci se mohou použít ve vodě rozpustné farmaceuticky vhodné soli. Pro orální aplikaci se mohou použít sloučeniny vzorce I ve formě volné báze nebo ve formě soli, mohou se také mísit se standardní farmaceutickou přísadou a plnit do prázdných teleskopických želatinových kapslí nebo lisovat do tablet.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

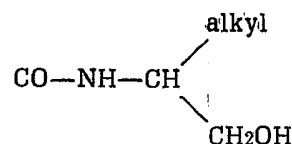
1. Způsob přípravy 2-azaergolinů a 2-aza-8-(nebo 9)-ergolenů obecného vzorce I



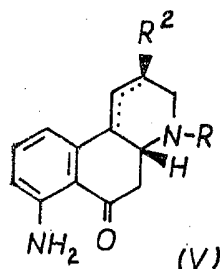
kde

R je atom vodíku, methyl, ethyl nebo n-propyl,

R¹ je COOalkyl,



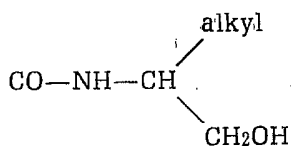
kde alkyl obsahuje 1 až 2 atomy uhlíku nebo skupinu CH₂X, kde X je SCH₃, SO₂CH₃, OCH₃, Cl, Br, OH, CN, OSO₂alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, O-tosyl nebo OSO₂fenyl a kde tečkovaná čára značí případně přítomnou dvojnou vazbu a jejich soli s kyselinami, který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



kde

R a tečkovaná čára mají význam uvedený výše,

R² je COOalkyl,



kde alkyl má 1 až 2 atomy uhlíku nebo CH₂X, kde X je SO₂CH₃, OCH₃, Cl, Br, OH, CN, OSO₂alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, O-tosyl nebo OSO₂fenyl, s dusitanem v přítomnosti silné minerální kyseliny, načež se provede reakce s redukčním činidlem a případně se provede reakce esterů sulfonové kyseliny sloučeniny obecného vzorce I ve významu substituentu R¹ se sodnou solí methylmerkaptanu, methylátu sodného, nebo sodné soli methansulfonové kyseliny a získají se sloučeniny vzorce I, kde R¹ je zbytek CH₂X, kde X je SCH₃, OCH₃ nebo SO₂CH₃ a případně se pak provede reakce sloučeniny, kde R¹ je CH₂X, kde X je OH s thionylchloridem nebo PBr₃ za vzniku sloučenin vzorce I, kde R¹ je CH₂X, kde X je Cl nebo Br, a případně se dále tento produkt nechá

reagovat s kyanidem sodným za vzniku sloučenin vzorce I, kde R¹ je CH₂X, kde X je CN a případně se převede vzniklá sloučenina obecného vzorce I na sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu D-6-n-propyl-8β-methoxymethyl-2-azaergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat 2β-methoxymethyl-4-n-propyl-6-oxo-7-amino-1,2a,3,4,4a,5,6,10bα-oktahydrobenzo[f]chinolin s dusitanem sodným a kyselinou chlorovodíkovou, načež se provede reakce s kyselinou siřičitou nasycenou kyslíčným siřičitým.

3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu D-6-methyl-8β-methoxykarbonyl-2-aza-9-ergolenu, vyznačený tím, že se nechá reagovat 2β-methoxykarbonyl-4-methyl-6-oxo-7-amino-2,3,4,4a,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin s dusitanem sodným a kyselinou chlorovodíkovou, načež se provede reakce s kyselinou siřičitou nasycenou kyslíčným siřičitým.

4. Způsob podle bodu 1 pro přípravu D-6-methyl-8β-hydroxymethyl-2-aza-8-ergolenu, vyznačený tím, že se nechá reagovat 3,4,4a,5,6,10bα-hexahydro-2-hydroxymethyl-6-oxo-7-amino-4-methylbenzo[f]chinolin s dusitanem sodným a kyselinou chlorovodíkovou, načež se provede reakce s kyselinou siřičitou nasycenou kyslíčným siřičitým.

5. Způsob podle bodu 1 pro přípravu D-6-methyl-8β-methylthiomethyl-2-azaergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat 2β-mesyloxymethyl-4-methyl-6-oxo-7-amino-1,2a,3,4,4a,5,6,10bα-oktahydrobenzo[f]chinolin s dusitanem sodným a kyselinou chlorovodíkovou, načež se provede reakce s kyselinou siřičitou a kyslíčným siřičitým a pak reakce s methylmerkaptanem.

213400

