



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195855

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 26 01 76

(21) (PV 488-76)

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 06 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/00

(75)

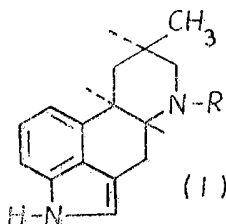
Autor vynálezu

KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc.,
ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc. a ŠEDA MIROSLAV CSc., PRAHA

(54) Deriváty 6-norfestuklavinu, jejich farmaceuticky vhodné soli a způsoby jejich výroby

1

Vynález se týká derivátu 6-norfestuklavinu obecného vzorce I



ve kterém

R značí atom vodíku, alkyl se 2 až 7 atomy uhlíku, ethoxykarbonylmethyl, 2-(ethoxykarbonyl)ethyl, 4-(ethoxykarbonyl)butyl nebo nitrilovou skupinu, jejich farmaceuticky vhodných solí a způsobů výroby těchto derivátů.

Při biologickém zkoušení vykázaly deriváty 6-norfestuklavinu obecného vzorce I výrazný inhibiční účinek na sekreci adenohipofyzárního prolaktinu u pokusných zvířat, což se v cílovém efektu projevilo např. antinidačním účinkem u krys, a to v dávkách 0,1 až 1,0 mg na zvíře (asi 200 g), podaných orálně, 5. den po kopulaci. Výrazný

2

antinidační účinek při dávce 0,1 mg/zvíře byl nalezen například u 6-nor-6-ethylfestuklavinu a u 6-nor-6-propylfestuklavinu, podaných za uvedených podmínek ve formě vodných roztoků vínanů.

Deriváty 6-norfestuklavinu lze podle vynálezu připravovat několika způsoby, a to podle povahy substituentu R v obecném vzorci I.

Má-li se získat derivát obecného vzorce I, ve kterém R značí nitrilovou skupinu, nechá se reagovat festuklavin (D-6,8-dimethyl-ergolin-I) s bromkyanem, v množství 1 až 5 molekvivalentů, s výhodou 1,5 molekvivalentu, v prostředí netečného organického rozpouštědla, například typu chlorovaného alifatického uhlovodíku, s výhodou dichlormethanu, při teplotách od 0 do 80 °C, s výhodou při 20 až 25 °C. Za těchto podmínek proběhne reakce za 1 až 7 dní. Reakční směs se po reakci zpracuje obvyklým způsobem, tj. například tak, že se dichlormethanový roztok vytřepe vodným roztokem kyseliny vinné (odstranění nezreagované výchozí látky), rozpouštědlo se odpaří a získaný surový produkt se přečistí krystalizací z organického rozpouštědla, například methanolu nebo ethanolu.

Výchozí látka, tj. festuklavin, je známá;

lze ji snadno získat například podle čs. autorského osvědčení č. 173 416.

Derivát obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, se podle vynálezu připravuje tak, že se nechá reagovat D-6-kyan-8-methylergolin-I s draslíkem, v množství 2 až 20 molekvivalentů, v prostředí hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné, v atmosféře neoxidujícího plynu, například dusíku, za teploty od 20 do 100 °C, s výhodou 30 až 50 °C. Jako výchozí látky lze při tomto způsobu použít též 6-nor-6-kyanfestuklavinu.

Reakční směs se po reakci zpracuje účelně tak, že se nalije do přebytku vody, vyloučený mikrokryсталický produkt se oddělí a vyčistí krystalizací z organického rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel; zvláště vhodná je směs ethanolu s chloroformem.

Metoda redukční dekyanizace zmíněných výchozích látek je výhodná, poněvadž je snadno proveditelná a poskytuje jednotný konečný produkt ve vysokém výtěžku. Odštěpení nitrilových skupin z atomu uhlíku i dusíku probíhá selektivně a není doprovázeno konkurenční redukcí nitrilové skupiny na primární amin. Výchozí látka, tj. D-6-kyan-8-kyanmethylergolin-I, je známá, snadno připravitelná v dobrém výtěžku a vyhovující čistotě z D-6-methyl-8-kyanmethylergolinu. Redukční dekyanizace D-6-kyan-8-kyanmethylergolinu-I jako výchozí látky je pro přípravu látky obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, z ekonomického hlediska výhodnější, protože poskytuje žádaný produkt v reakčním sledu kratším o jeden stupeň.

Deriváty obecného vzorce I, ve kterém R značí alkyl se 2 až 7 atomy uhlíku, se připravují tak, že se derivát obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, tj. 6-nor-festuklavin, alkyluje, zejména alkylhalogenidem nebo dialkylsulfátem, jehož alkyl má 2 až 7 atomů uhlíku, v prostředí netečného rozpouštědla, například dimethylformamidu, za přítomnosti bezvodého uhlíčitanu draselného, při teplotě od 20 °C až k teplotě bodu varu reakční směsi.

K alkylaci lze používat 1 až 20 molekvivalentů, s výhodou 2 molekvivalenty, alkylačního činidla, např. alkylesterů kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, nebo jodovodíkové, popřípadě dialkylesterů kyseliny sírové. Množství bezvodého uhlíčitanu draselného, potřebného k reakci, činí 1 až 10 molekvivalentů, s výhodou 1,6 molekvivalentu. Optimální reakční teplota je 80 °C; používá-li se alkylesterů kyseliny jodovodíkové lze pracovat i při teplotách v rozmezí 20 až 25 °C.

Deriváty obecného vzorce I, ve kterém R značí ethoxykarbonylmethyl, 2-(ethoxykarbonyl)ethyl nebo 4-(ethoxykarbonyl)butyl, lze získat za obdobných podmínek jako výše, s tím rozdílem, že se alkylace provádí ethylesterem kyseliny bromoctové, β -brompropionové nebo δ -bromvalerové. Při obvyk-

lém způsobu provedení se nechá reagovat látka obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku s 1 až 20 molekvivalenty ethylesteru ω -halogenkarboxylové kyseliny, výhodně ω -bromkarboxylové, při reakční době 2 až 24 hodin, v prostředí indifferentského rozpouštědla, výhodně dimethylformamidu, v přítomnosti 1 až 10 molekvivalentů bezvodého uhlíčitanu draselného, výhodně 1,6 molekvivalentu, při teplotě od 20 °C až do bodu varu reakční směsi, výhodně při 80 °C.

Po proběhnutí výše uvedených reakcí se reakční směs zpracuje obligátním postupem, např. po nalití reakční směsi do vody se vyloučená sraženina odsaje, promyje vodou a vysuší. Surové produkty se přečistí krystalizací z organického rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, nebo chromatografií na sloupci silikagelu, popřípadě za užití obou metod.

Látky obecného vzorce I se převedou ve farmaceuticky vhodné soli reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami, např. v prostředí nižších alkoholů, jako například methanolu nebo ethanolu. Z anorganických kyselin jsou k tomuto účelu vhodné kyseliny sírová, chlorovodíková a z organických kyseliny vinná, maleinová, methan- a ethansulfonová. Zvláště vhodnými solemi, vyhovujícími farmakologickým účelům, jsou vinnany bázi.

V příkladech uvedené hodnoty specifických rotací látek byly stanoveny v pyridinu a vztahují se na látky prostě rozpouštědel; hodnoty teplot jsou vyjádřeny ve °C.

Příklad 1

6-Nor-6-kyanfestuklavin

K roztoku 240 mg (1 mmol) festuklavinu ve 40 ml dichlormethanu bylo přidáno 159 mg (1,5 mmol) bromkyanu a homogenní reakční směs ponechána reagovat při 20 až 25 °C po dobu 1 týdne. Potom byla reakční směs vytřepána 2 × 10 ml 1% vodného roztoku kyseliny vinné, organická vrstva oddělena, vysušena bezvodým síranem sodným, zahuštěna a odstavena ke krystalizaci. Takto bylo získáno 220 mg (88 %) surového produktu o t. t. 277 až 278 °C. Po krystalizaci z ethanolu byl získán preparát o t. t. 279 až 281 °C,

$$[\alpha]_D^{20}, +78,8^\circ (c = 0,370).$$

Příklad 2

6-Norfestuklavin z D-6-kyan-8-kyanmethylergolinu-I

K roztoku 276 mg (1 mmol) D-6-kyan-8-methylergolinu-I v 10 ml hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné bylo za intenzivního míchání, v dusíkové atmosféře, vnese no po malých částech 390 mg (10 mmol) draslíku a reakční směs míchána 3 hodiny při teplotě 40 °C. Po ochlazení na 20 °C byla

reakční směs vnesena, za míchání, do 200 ml vody, vyloučená sraženina po 1 hodině stání v lednici při 5 °C odsáta a promyta 100 ml vody. Po vysušení při 100 °C ve vakuu vodní vývěvy bylo získáno 200 mg (88,5 %) produktu o t. t. 238 až 240 °C. Krystalizací látky ze směsi chloroform-methanol (1:1) byl získán preparát o t. t. 242 až 245 °C, $[\alpha]_D^{20}$, -35,7°, (c = 0,350).

Příklad 3

6-Norfestuklavin z 6-nor-6-kyanfestuklavinu

K roztoku 503 mg (2 mmol) 6-nor-6-kyanfestuklavinu ve 30 ml hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné bylo za intenzivního míchání v dusíkové atmosféře, vneseno po částech 780 mg (20 mmol) draslíku a reakční směs míchána při teplotě 20 až 25 °C po dobu 3 hod. Po ukončení reakce byla reakční směs vnesena do 300 ml vody, vyloučená sraženina byla odsáta, promyta 200 ml vody a zpracována jako v příkladě 2. Bylo získáno 402 mg (89 %) surového produktu o t. t. 237 až 239 °C. Krystalizací ze směsi chloroform-methanol (1:1) byl připraven preparát o t. t. 242 až 245 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -35,9°, (c = 0,346).

Příklad 4

6-Nor-6-ethylfestuklavin

K roztoku 226 mg (1 mmol) 6-norfestuklavinu v 10 ml bezvodého dimethylformamidu bylo přidáno 220 mg (1,6 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného a 312 mg (2 mmol) ethyljodidu a reakční směs míchána při 20 až 25 °C po dobu 7 hodin, ponechána stát přes noc a zředěna 100 ml vody. Vyloučená sraženina byla odsáta a po promytí 20 ml vody vysušena při 80 °C ve vakuu vodní vývěvy. Surový produkt (220 mg, 86,6 proc.) byl překrystalizován ze směsi chloroform-methanol (1:1) a získána látka o t. t. 257 až 258 °C, $[\alpha]_D^{20}$, -107,7°, (c = 0,343).

Analogickým postupem byly připraveny rovněž:

6-Nor-6-propylfestuklavin:

t. t. 188 až 190 °C (benzen-methanol), $[\alpha]_D^{20}$, -76,1°, (c = 0,396).

6-Nor-6-butylfestuklavin:

t. t. 173 až 175 °C (methanol), $[\alpha]_D^{20}$, -78,2°, (c = 0,373).

Příklad 5

6-Nor-6-isopropylfestuklavin

K roztoku 452 mg (2 mmol) 6-norfestu-

klavinu v 15 ml dimethylformamidu bylo přidáno 440 mg (3,2 mmol) bezvodého uhlíčitanu draselného a 492 mg (4 mmol) isopropylbromidu a reakční směs míchána při teplotě 80 °C po dobu 16 hodin. Po ochlazení na teplotu 20 až 25 °C byla reakční směs převedena do 200 ml vody a vyloučená sraženina zpracována analogickým způsobem jako v příkladě 5. Po chromatografii surového produktu na sloupci silikagelu v soustavě benzen + 1 % methanolu a spojením jednotlivých frakcí bylo získáno 210 mg (39,2 %) produktu, který po krystalizaci z benzenu poskytl preparát o t. t. 249 až 251 °C, $[\alpha]_D^{20}$, -95,6°, (c = 0,373).

Analogickým postupem byly připraveny rovněž:

6-Nor-6-isobutylfestuklavin:

t. t. 145 až 147 °C (chloroform-methanol), $[\alpha]_D^{20}$, -85,2° (c = 0,340).

6-Nor-6-heptylfestuklavin:

t. t. 148 až 150 °C (chloroform-methanol), $[\alpha]_D^{20}$, -55,7° (c = 0,403).

Příklad 6

6-Nor-6-(ethoxykarbonylmethyl)-festuklavin

K roztoku 226 mg (1 mmol) 6-norfestuklavinu v 8 ml dimethylformamidu bylo přidáno 220 mg (1,6 mmol) uhlíčitanu draselného a 400 mg (2,4 mmol) bromoctanu ethylnatého a reakční směs zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 16 hod. a pak zpracována analogicky jako v příkladě 5. Po chromatografii v soustavě benzen + 0,5 % methanolu bylo získáno 228 mg (73 %) jednotného produktu, který po krystalizaci ze směsi chloroform-hexan (1:5) poskytl produkt o t. t. 195 až 197 °C, $[\alpha]_D^{20}$, -63,06° (c = 0,333).

Analogickým postupem byly připraveny rovněž například:

6-Nor-6-(β-ethoxykarbonylethyl)-festuklavin:

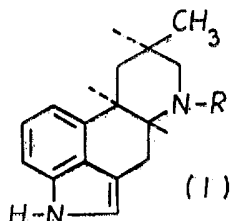
t. t. 120 až 122 °C (benzen-hexan), $[\alpha]_D^{20}$, -60,06° (c = 0,333).

6-Nor-6-(δ-ethoxykarbonylbutyl)-festuklavin:

t. t. 77 až 79 °C (benzen-hexan), $[\alpha]_D^{20}$, -56,2° (c = 0,373).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty 6-norfestuklavinu obecného vzorce I



ve kterém

R značí atom vodíku, alkyl se 2 až 7 atomy uhlíku, ethoxykarbonylmethyl, 2-(ethoxykarbonyl)ethyl, 4-(ethoxykarbonyl)butyl nebo nitrilovou skupinu a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. Způsob výroby derivátu 6-norfestuklavinu obecného vzorce I, ve kterém R značí nitrilovou skupinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat festuklavin s bromkyanem, v množství 1 až 5 molekvivalentů, s výhodou 1,5 molekvivalentu, v prostředí netečného organického rozpouštědla, například typu chlorovaného alifatického uhlovodíku, s výhodou dichlormethanu, při teplotách od 0 do 80 °C, s výhodou při 20 až 25 st. Celsia.

3. Způsob výroby derivátu 6-norfestuklavinu obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, vyznačující se tím, že se nechá reagovat D-6-kyan-8-kyanmethylergolín-I, s draslíkem, v množství 2 až 20 molekvivalentů, v prostředí hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné, v atmosféře neoxidujícího plynu, například dusíku, za teploty od 20 do 100 °C, s výhodou 30 až 50 °C.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá 6-nor-6-kyanfestuklavinu.

5. Způsob výroby derivátů 6-norfestuklavinu obecného vzorce I, ve kterém R značí alkyl se 2 až 7 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se derivát obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, tj. 6-norfestuklavin, alkyluje, zejména alkylhalogenidem, nebo dialkylsulfátem, jehož alkyl má 2 až 7 atomů uhlíku, v prostředí netečného rozpouštědla, například dimethylformamidu, za přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného, při teplotě od 20 °C až k teplotě bodu varu reakční směsi.

6. Způsob výroby derivátů 6-norfestuklavinu obecného vzorce I, ve kterém R značí ethoxykarbonylmethyl, 2-(ethoxykarbonyl)ethyl nebo 4-(ethoxykarbonyl)butyl, podle bodu 5, vyznačující se tím, že se alkylace provádí ethylesterem kyseliny bromoctové, β -brompropionové nebo δ -bromvalerové.