

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

250596
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 27 12 85
(21) (PV 9929-85)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 437/12
//A 61 K 31/48

(40) Zveřejněno 18 09 86

(45) Vydáno 15 07 88

(75)
Autor vynálezu

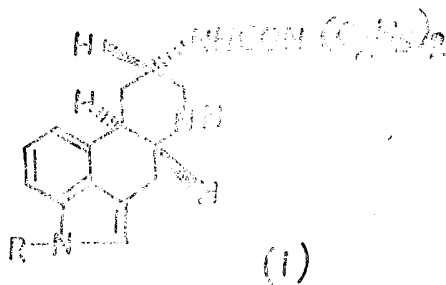
BENEŠ JAN ing. CSc., ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc.,
KREJČÍ IVAN RNDr. CSc., ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc.,
PRAGEROVÁ HELENA RNDr., PRAHA

(54) 1-(1-Alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny a způsob jejich výroby

1

2

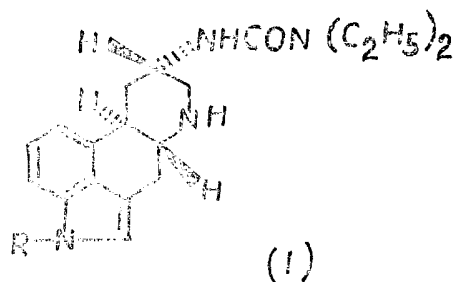
1-(1-Alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny obecného vzorce I



ve kterém

R značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jsou agonisté dopaminu s dopamin-antagonistickými účinky v některých částech CNS a lze je používat k léčení hyperprolaktinémie, akromegalia a parkinsonismu. Vyrábějí se demethylací 1-(1-alkyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny bromkyanem a odštěpením kyanskupiny z intermedie vzniklých 6-kyanderivátů.

Vynález se týká 1-(1-alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny obecného vzorce I



ve kterém

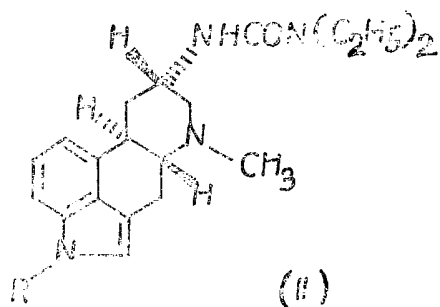
R značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a způsobu jejich výroby.

Pojem alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku značí methylovou, ethylovou, n-propylovou, n-butylovou, isopropylovou, isobutylovou nebo sek.butylovou skupinu.

Některé podobné, v poloze 6 alkylované 1-(1-alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny jsou známy jako látky s dopaminergní účinností, vyznačující se například významným inhibičním účinkem na sekreci prolaktinu (Čs. autorské osvědčení 231 214). Některé ergolinové deriváty nesubstituované v poloze 6, například methylester kyseliny 6-nor-lysergové a 6-nor-9,10-dihydrolysergové, byly připraveny aplikací von Braunovy demethylace bromkyanem (Fehr T. a spol., Helv. Chim. Acta **53**, 2 197 /1970/). Ve skupině ergolinylmočoviny byla uvedena metoda použita v čs. autorských osvědčeních 232 301 a číslo 232 303.

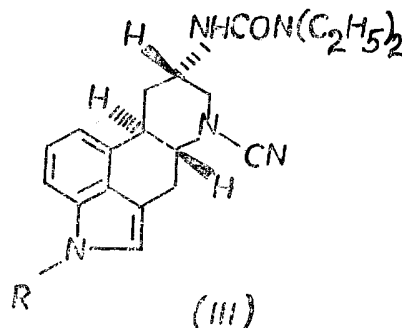
1-Alkylované 8 α -ergolinylmočoviny obecného vzorce I obsahují v molekule tři centra chiralit v polohách 5, 8 a 10, jejichž prostorové uspořádání je stejné jako u kyseliny 9,10-dihydroisolysergové — I: vodík na uhlíku v poloze 5 má konfiguraci β (5R), zbytek močoviny na uhlíku v poloze 8 má konfiguraci α (8S) a vodík na uhlíku v poloze 10 má konfiguraci α (10R).

Podle vynálezu se 1-(1-alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny obecného vzorce I dají vyrábět tím způsobem, že se 1-(1-alkyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam, převedou působením bromkyanu na 6-kyanergolinylmočoviny obecného vzorce III



ve kterém

R má shora uvedený význam, a ze sloučenin obecného vzorce III se redukčně nebo hydrolyticky odštěpí kyanová skupina za vzniku 1-(1-alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny obecného vzorce I.

Demethylace se podle vynálezu provádí působením přebytku bromkyanu na roztok ergolinylmočoviny obecného vzorce II ve vhodném inertním rozpouštědle při teplotě od 0 do 100 °C. Jako inertního rozpouštědla lze s výhodou používat halogenovaných alifatických rozpouštědel, jako dichlormethanu, chloroformu nebo tetrachlormethanu. Reakce probíhá od několika hodin (při zahřívání k varu v tetrachlormethanu) až po několik dnů (při provádění reakce při teplotě místnosti popř. při teplotách nižších). Vzniklé 6-kyanderiváty obecného vzorce III jsou neutrální látky, které lze snadno oddělit od výchozích bazických sloučenin obecného vzorce II extrakcí vodnými roztoky kyselin a/nebo sloupcovou chromatografií a krystalizací.

Odštěpení kyanové skupiny ze sloučenin obecného vzorce III lze provádět redukčními nebo hydrolytickými metodami. Redukční odštěpení se provádí např. zinkem v kyselině octové za varu, nebo působením alkalických kovů v prostředí hexamethylfosfortriamidu, nebo hydrogenolyticky ve vhodném inertním prostředí, jako např. v dimethylformamidu, v přítomnosti katalyzátoru, jako Raneyova niklu, vodíkem za normálního tlaku při teplotě místnosti až při 50 °C.

Hydrolytické odštěpení kyanové skupiny se provádí působením vodněalkoholického roztoku hydroxidů alkalických kovů a kovů alkalických zemin při zvýšené teplotě, výhodně při teplotě varu reakční směsi, po dobu 2 až 8 h. Jako hydroxidu alkalického kovu lze s výhodou použít hydroxidu sodného nebo draselného, výhodně ve formě roztoku ve 20 až 80% (v/v) vodném nižším alifa-

tickém alkoholu, jako methanolu, ethanolu nebo propanolu, o koncentraci 20 až 40 % (m/v). Ve srovnání s redukčními postupy poskytuje hydrolytické odštěpování kyan skupiny vyšší výtěžky žádaného produktu.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou známé látky, popsané v čs. autorském osvědčení 231 214.

Ergolinylmočoviny obecného vzorce I jsou bezbarvé krystalické látky bazického charakteru, které se z reakční směsi izolují obvyklými postupy, výhodně extrakcí, sloupcovou chromatografií a/nebo krystalizací. Se silnými anorganickými a organickými kyselinami poskytují sloučeniny obecného vzorce I adiční soli. Pro terapeutické účely jsou vhodné ve vodě rozpustné soli s farmaceuticky vhodnými netoxickými kyselinami, jako např. s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, methansulfonovou, ethansulfonovou, maleinovou, jablečnou, vinnou, citrónovou a podobnými. Uvedené soli se dají připravovat působením minimálně 1 mol-ekvivalentu kyseliny na 1 molekvivalent sloučeniny obecného vzorce I ve vhodném inertním rozpouštědle, výhodně v methanolu, ethanolu, acetonu, vodě, nebo v jejich směsích.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou agonisté dopaminu s dopamino-antagonistickými účinky v některých částech CNS. Jejich dopaminergní účinek se projevuje jednak vyvoláváním rotačních pohybů u kryš s jednostranným poškozením nigrostriálních struktur, jednak inhibicí sekrece prolaktinu a zvyšováním sekrece gonadotropinů, a lze jich proto používat v humánní a veterinární terapii k léčení parkinsonismu, hyperprolaktinemií a akromegalie, nebo při vyvolávání říje u savčích samic. Tak např. 1-(1-propyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočovina vyvolává v dávce 0,5 mg/kg s. c. kontralaterální otáčení u kryš s jednostrannou lézí nigrostriálních drah 6-hydroxydopaminem. Tento účinek svědčí pro přímé agonistické působení na dopaminové receptory především ve striatu. Jestliže se látka podá v tomto testu před apomorfinem, dojde k potencování účinku. Látka neoovlivňuje tělesnou teplotu myši až do dávky 1 mg/kg a tato dávka také neoovlivňuje hypotermii vyvolanou apomorfinem. Naproti tomu došlo po této dávce k prohloubení hypotermie vyvolané klonidinem. Látka tedy má dopaminergní účinky, které však nezasahují všechny struktury, kde se dopaminový systém uplatňuje. Kromě toho ovlivňuje tato látka adrenergní receptory.

Způsob výroby 1-(1-alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny je objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuje. Teploty tání sloučenin jsou stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Hodnoty specifických rotací se vztahují na látky prosté krystalových rozpouštědel.

Příklad 1

1-(6-Kyan-1-methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočovina

K roztoku 3,0 g (8,5 mmol) 1-(1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny ve 170 ml dichlormethanu se za míchání při teplotě 20 až 23 °C přidá roztok 2,1 g (20 milimolů) bromkyanu ve 12 ml dichlormethanu a směs se ponechá stát 4 dny při teplotě místnosti ve tmě. Roztok se etxrahuje 10% (m/v) vodným roztokem kyseliny vinné, organický podíl se promyje zředěným amoniakem (9 : 1) a vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt (2,7 g) se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití směsi toluenu, acetonu a konc. vodného roztoku amoniaku v poměru 50 : 30 : 0,3 k eluci látek. Ze spojených jednotlivých frakcí se získá v nadpise uvedená látka (1,97 g, výtěžek 63,7 %), která po překrystalizování ze směsi aceton/hexan má teplotu tání 100 až 105 °C a optickou rotaci $[\alpha]_D^{20} = -99,4^\circ$ (c = 0,2, pyridin).

Příklad 2

1-(6-Kyan-1-ethyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočovina

Roztok 369 mg (1 mmol) 1-(1-ethyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny v 25 mililitrech tetrachlormethanu se během 1 hodiny přikape k vroucímu roztoku 440 mg (4,15 mmolu) BrCN v 25 ml CCl₄. Reakční směs se poté vaří pod zpětným chladičem ještě 3 h, načež se ochladí na teplotu místnosti a vytřepe se 30 ml 1% vodného roztoku kyseliny vinné. Organická vrstva se oddělí, za vakua vodní vývěvy se oddestiluje rozpouštědlo a odparek se rozpustí ve 25 ml dichlormethanu. Tento roztok se vytřepe dvakrát 30 ml 1% vodného roztoku kyseliny vinné, vysuší se síranem sodným a těkavé látky se odpaří za vakua vodní vývěvy. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu za užití chloroformu s 2 % methanolu k eluci látek, homogenní frakce se spojí, těkavé látky se odpaří za vakua vodní vývěvy a odparek se krystaluje ze směsi aceton/hexan. Získá se v nadpise uvedená sloučenina o t. t. 162 až 163 °C, $[\alpha]_D^{20} = +122,2^\circ$ (c = 0,2, chloroform).

Příklad 3

1-(6-Kyan-1-propyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočovina

Stejným způsobem jako v příkladu 2, ale za použití 1-(6-methyl-1-propyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny jako výchozí látky se získá v nadpise uvedená sloučenina t. t. 148 až 150 °C, $[\alpha]_D^{20} = +110,0^\circ$ (c = 0,2, chloroform).

Příklad 4

1-(1-Methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočovina

Do 45 ml 30% (m/v) roztoku hydroxidu draselného v 50% (v/v) vodném ethanolu se za míchání vnese 1,85 g [5,06 mmol] 1-(6-kyan-1-methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny a směs se zahřívá 4 h k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na teplotu místnosti se vyloučená ethanolická vrstva oddělí, vodná vrstva se extrahuje chloroformem, spojené organické podíly se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědla se odestilují za sníženého tlaku. Surový produkt se chromatografuje na sloupci silikagelu za užití směsi chloroform/ethanol 9/1 k eluci látek. Ze spojených jednotlivých frakcí se odestilují rozpouštědla a od-

parek (1,36 g, výtěžek 79,1 %) se překrystaluje z acetonu. Získá se v nadpise uvedená látka o t. t. 172 až 174 °C, $[\alpha]_D^{20} = +68,9^\circ$, (c = 0,2, pyridin).

Příklad 5

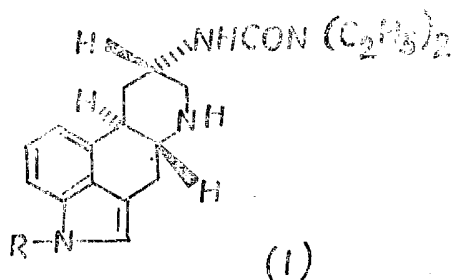
Stejným způsobem jako v příkladu 4, ale za použití 1-(6-kyan-1-ethyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny, popř. 1-(6-kyan-1-propyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny jako výchozích látek se získají:

1-(1-ethyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočovina, t. t. 148 až 152 °C, $[\alpha]_D^{20} = +33,4^\circ$ (c = 0,2, chloroform);

1-(1-propyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočovina, t. t. 121 až 123 °C, $[\alpha]_D^{20} = +35,3^\circ$ (c = 0,2, chloroform).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

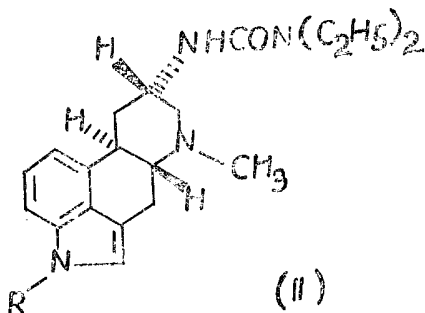
1. 1-(1-Alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny obecného vzorce I



ve kterém

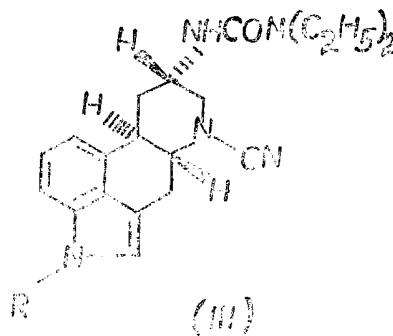
R značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Způsob výroby 1-(1-alkyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny obecného vzorce podle bodu 1, vyznačující se tím, že se 1-(1-alkyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam převedou působením bromkyanu na 6-kyanergolinylmočoviny obecného vzorce III



ve kterém

R má shora uvedený význam, a ze sloučenin obecného vzorce III se redukčně nebo hydrolyticky odštěpí kyanová skupina.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se odštěpení kyanové skupiny provádí hydrolyticky působením vodně ethanolického roztoku hydroxidů alkalických kovů a kovů alkalických zemin za varu reakční směsi.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako vodně alkoholického roztoku hydroxidu alkalického kovu použije 30% hmot./obj. roztoku hydroxidu draselného v 50% obj./obj. vodného ethanolu.