

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

232000
(11) (B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 01 11 82
(21) (FV 7752-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 11 81
(81 33631) Velká Británie

(40) Zveřejněno 13 01 84

(45) Vydáno 15 12 86

{51} Int. Cl.³
C 07 D 457/02
C 07 D 457/12
//A 61 K 31/48

[72]
Autor vynálezu

BERNARDI LUIGI, TEMPERILLI ALDEMIO, RUGGIERI DANIELA,
ARCARI GIULIANA, MILÁN, SALVATI PATRICIA, ARESE (Itálie)

[73]
Majitel patentu

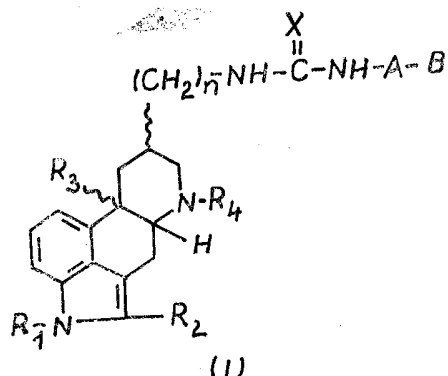
FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

[54] Způsob výroby nových ergolinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových ergolinových derivátů, které je možno používat jako léčiva.

Vynález zejména popisuje způsob výroby ergolinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₂ představuje atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu, kyanoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylothioskupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R₄ představuje alkylovou, alkenylovou, al-

2

kinylovou nebo cykloalkylovou skupinu, obsahující vždy až 4 atomy uhlíku nebo methylcyklopropylovou skupinu,

X znamená atom kyslíku, atom síry nebo iminoskupinu,

A představuje karbonylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

B znamená alkylovou, alkenylovou, alkylylovou či cykloalkylovou skupinu obsahující vždy až 4 atomy uhlíku, methylcyklopropylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylalkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou monoheterocyklickou skupinu, obsahující 5 nebo 6 členů kruhu a 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, síru a kyslík, přičemž shora zmíněné substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu a atomy halogenů, dále znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenoxyskupinu a

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,
a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Výraz „halogen“ v definici sloučenin obecného vzorce I zahrnuje s výhodou chlor nebo brom, ale také fluor.

Alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku se míní zejména skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, butylová, terc.butylová a isobutylová.

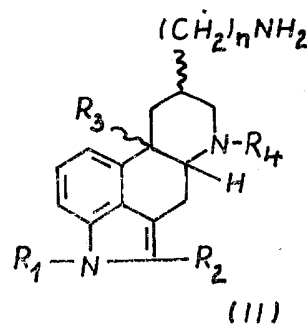
Heterocyklickými zbytky ve významu symbolu B mohou být například zbytek triazolylový, tetrazolylový, imidazolylový, pyrrolylový, pyridylový, pyrimidylový, pyrazinylový a pyridazinylový.

Jako zvlášť výhodné sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu se uvádějí:

- 6-methyl-8 α -(3-benzoyl-thioureidomethyl)-10 β -ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-benzoyl-thioureidomethyl)-ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-acetyl-thioureidomethyl)-ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-propionyl-thioureidomethyl)ergolin,
- 6-methyl-8 α -(3-benzoyl-thioureidomethyl)-ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-benzoyl-thioureido)ergolin,
- 6-methyl-8 α -(3-benzoyl-ureidomethyl)-10 β -ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-benzoyl-ureidomethyl)-ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-acetyl-ureidomethyl)ergolin,
- 6-methyl-8 α -(3-benzoyl-ureidomethyl)ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-benzoyl-ureido)ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-acetyl-ureido)ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-benzoyl-thioureidoethyl)-ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-acetyl-thioureidoethyl)-ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-benzoyl-ureidoethyl)ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-acetyl-thioureido)ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-benzoyl-guanidinomethyl)-ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-acetyl-guanidinomethyl)-ergolin,
- 1,6-dimethyl-8 β -(3-acetyl-thioureidomethyl)-ergolin,
- 1,6-dimethyl-8 β -(3-nikotinoyl-guanidinomethyl)ergolin,
- 1,6-dimethyl-8 β -(3-(5-bromnikotinoyl)guanidinomethyl)ergolin,
- 6-methyl-8 β -(3-p-toluensulfonyl-ureidomethyl)-ergolin,
- 10-methoxy-6-methyl-8 β -(3-acetyl-thioureidomethyl)ergolin,
- 10-methoxy-1,6-dimethyl-8 β -(3-acetyl-thioureidomethyl)ergolin,
- 6-methyl-8 α -(3-acetyl-thioureidomethyl)-ergolin,
- 6-methyl-8 α -(3-acetyl-ureidomethyl)ergolin,
- 6-propyl-8 β -(3-benzoyl-ureidoethyl)ergolin,
- 6-allyl-8 β -(3-benzoyl-ureidoethyl)ergolin,
- 2,6-dimethyl-8 β -(3-acetyl-ureidomethyl)-ergolin a
- 2-brom-6-methyl-8 β -(3-acetyl-ureidomethyl)ergolin.

V souladu s vynálezem se způsob výroby ergolinových derivátů shora uvedeného o-

becného vzorce I vyznačuje tím, že se ergolinamin obecného vzorce II



ve kterém

R₁, R₂, R₃, R₄ a n mají shora uvedený význam, nechá reagovat s isokyanátem, isothiokyanátem nebo isoiminokyanátem obecného vzorce III



ve kterém

A, B a X mají shora uvedený význam.

Kondenzace podle vynálezu se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, jako v acetonitrilu, dioxanu nebo toluenu, při teplotě místnosti nebo za varu rozpouštědla, po dobu od 1/2 do 2 hodin. Po ukončení reakce je možno surový produkt vyčistit krystalizací nebo chromatografií.

Ergolinaminy obecného vzorce III, používané jako výchozí látky při práci způsobem podle vynálezu, jsou buď známé, nebo je lze připravit redukcí odpovídajících 8-karbamoyl(alkyl)-ergolinů lithiump- a aluminiumhydridem, jak je popsáno v americkém patentním spisu č. 3 238 211.

Způsobem podle vynálezu vyrobené ergolinové deriváty a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli mají průměrnou až dobrou antihypertenzní účinnost a působí na gastroenterický systém. Tyto sloučeniny zejména vykazují antiulcerogenní, antisekretorickou a prakticky zanedbatelnou anticholinergní účinnost a lze je proto používat v terapii, například při prevenci a léčbě peptických, například duodenálních, žaludečních a jícnových vředů, a k inhibici sekrece žaludeční kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich netoxické, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami nebo jejich směsi, je možno aplikovat buď parenterálně, nebo orálně. Obvykle se příslušný podíl účinné látky kombinuje s vhodným farmaceutickým nosičem.

Výrazem „příslušný podíl účinné látky“ se míní každé množství, které vykazuje žádanou účinnost bez vyvolávání nežádoucích vedlejších účinků.

Farmaceutické nosiče, které se obvykle používají v kombinaci s výše zmíněnými látkami podle vynálezu, mohou být pevné nebo kapalné a obecně se volí v závislosti na zamýšleném způsobu aplikace.

Mezi pevné nosiče náleží například lak-tosa, sacharosa, želatina, agar apod., zatímco kapalnými nosiči jsou voda, sirup, podzemnicový olej, olivový olej apod.

Sloučeniny podle vynálezu je možno s nosnými látkami kombinovat řadou způsobů a vyrábět například tablety, kapsle, čípky, roztoky, emulze, prášky, sirupy apod.

Hodnocení účinnosti na gastroenterický systém

Antiulcerogenní účinnost sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu dokládá například jejich aktivita při testu inhibice otevřených vředů u krys podle metody, kterou popsali Bonfils a spol., Therapie, 1960, 15, 1096. Podle této metody se testované sloučeniny podávají orálně 1 hodinu před imobilizací. K testu se používá 6 samců krys (Sprague-Dawley) o hmotnosti 100 až 120 g, kteří byli 24 hodin udržováni o hladu. Imobilizace se provádí za použití pravoúhlé ohebné drátěné sítě s malými oky. Po 4 hodinách se krysy usmrtí, jejich žaludky se vyjmou a mikroskopicky se zjistí počet poškozených míst.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu vykazují rovněž antisekretorickou ú-

činnost na žaludeční sliznici, o čemž svědčí například to, že jsou aktivní co do inhibice žaludeční sekrece po intraduodenální aplikaci krysám podle metody, kterou popsali H. Shay a spol., Gastroenter. 1945, 43, 5. Podle této metody se testované sloučeniny aplikují intraduodenální injekcí v době provedení ligatury. K testu se používají skupiny vždy 6 samců krys (Sprague-Dawley) o hmotnosti 110 až 130 g. 24 hodin před zahájením pokusu se krysy nekrmí, neomezují se však v příjmu pitné vody.

Test se provádí tak, že se vrátníky zvířat pod lehkou etherovou narkosou podvážou a za 4 hodiny po ligatuře se krysy usmrtí. Žaludeční sekret se shromáždí a 10 minut se odstřeďuje při 3500 ot/min, načež se zjistí obsah objemu vzorku s odečtením sedimentu. Podíl volné kyseliny chlorovodíkové v žaludeční šťávě se zjišťuje titrací 0,01 N hydroxidem sodným do pH 7.

V následující tabulce I jsou shrnuty zjištěné hodnoty ED₅₀ jednak antiulcerogenní účinnosti (orální aplikace) a jednak antisekretorické účinnosti (intraduodenální aplikace) u krys, jimž byly shora uvedeným způsobem podávány sloučeniny podle vynálezu.

Tabulka I

sloučenina	protivředová účinnost (ED ₅₀ mg/kg per os)	antisekretorická účinnost (ED ₅₀ , mg/kg intraduodenálně)
6-methyl-8β-(3-benzoylthioureidomethyl)ergolin (příklad 2)	0,7	1,4
6-methyl-8α-(3-benzoylthioureidomethyl)-10β-ergolin (příklad 1)	4,2	2,5
6-methyl-8α-(3-benzoylureidomethyl)-ergolin (příklad 10)	7	1

Vzhledem k tomu, že četná protivředová činidla vykazují pozoruhodnou, ale nežádoucí anticholinergní účinnost, jako je tomu v případě atropinu, byla zkoumána schopnost sloučenin podle vynálezu antagonizovat syndrom vyvolaný u myši oxotremorinem, podle metody, kterou popsali G. P. Leszkovszky a L. Tardos, Europ. J. Pharmac. 1971, 15, 310.

Tento test se provádí na skupinách vždy 5 myších samců o hmotnosti 20 až 25 g. Z dosažených výsledků vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu nevykazují až do dávky 100 mg/kg (orální podání) žádný anticholinergní účinek.

Hodnocení antihypertonické účinnosti

U skupin vždy 4 spontánně hypertonic-kých krys (SHR, Kyoto) starých 8 až 10 týdnů (Charles Rives, Itálie), se provádí nepřímé měření systolického krevního tlaku.

Zvířata se 10 až 15 minut udržují za o-

kolní teploty 36 °C, aby se umožnil záznam tepového tlaku, načež se u nich nepřímou metodou (snímání na ocasu) měří systolický krevní tlak a srdeční frekvence.

Testované sloučeniny se podávají jednou denně po čtyři po sobě následující dny, a to orálně v suspenzi v 5% arabské gumě. Měření se provádí před začátkem ošetření a pak za 1 a 5 hodin po podání účinné látky, a to jak prvního, tak čtvrtého dne ošetřování.

Kontrolní zvířata dostávají pouze nosič v množství 0,2 ml/100 g tělesné hmotnosti. Jako standardní srovnávací látky se testují rovněž hydralazin (1 až 5 mg/kg per os) a α-methyl-dopa (30 až 100 mg/kg per os).

Změny systolického krevního tlaku a srdeční frekvence, způsobené testovanou látkou, se vypočítávají a vyjadřují jako odchylky od hodnot naměřených před ošetřením.

Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v následujících tabulkách II a III.

Tabulka II

Účinek na systolický krevní tlak (SKT) u spontánně hypertonických krys. Střední odchylky od hodnot naměřených před ošetřením v mm Hg (skupiny po 4 krysách)

sloučenina	dávka (mg/kg per os)	změny SKT (Δ mm Hg)			
		1. den		4. den	
		1 hodina po aplikaci	5 hodin po aplikaci	1 hodina po aplikaci	5 hodin po aplikaci
6-methyl-8 β -(3-acetylthio-ureidomethyl)ergolin (příklad 3)	5	-22	-36	-16	-40
6-methyl-8 β -(3-acetylureido-methyl)ergolin (příklad 9)	5	-25	-17	-57	-56
6-methyl-8 α -(3-acetylureidomethyl)ergolin (příklad 26)	5	-28	-60	-45	-36
hydralazin	1	-5	-15	-5	0
	5	-40	-20	-20	-7
α -methyl-dopa	30	-10	-20	-10	0
	100	-10	-25	-20	-25

Tabulka III

Účinek na srdeční frekvenci (SF) u spontánně hypertonických krys. Střední odchylky od hodnot naměřených před ošetřením v počtu tepů za minutu (skupiny po 4 krysách)

sloučenina	dávka (mg/kg per os)	změny SF (tepy/min)			
		1. den		4. den	
		1 hodina po aplikaci	5 hodin po aplikaci	1 hodina po aplikaci	5 hodin po aplikaci
6-methyl-8 β -(3-acetyl-thio-ureidomethyl)ergolin (příklad 3)	5	-10	-20	-15	-21
6-methyl-8 β -(3-acetylureidomethyl)ergolin (příklad 9)	5	+10	-15	-17	-22
6-methyl-8 α -(3-acetylureidomethyl)ergolin (příklad 26)	5	+5	+8	+9	+10
hydralazin	1	+30	+35	+25	+15
	5	+40	+45	+18	+15
α -methyl-dopa	30	+35	+40	+45	+30
	100	+70	+40	+50	+10

Z údajů uvedených v tabulce II vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu spolehlivě způsobují snížení systolického krevního tlaku u spontánně hypertonických krys.

K tomuto snížení krevního tlaku nedochází pouze prvního dne ošetření, ale i čtvrtého dne, z čehož vyplývá, že v daném případě nedochází k obvyklému poklesu účinnosti při dlouhodobějším podávání. V porovnání s hydralazinem a α -methyl-dopa vykazují nové sloučeniny podle vynálezu v dávce 5 mg/kg silnější hypotonický účinek, zejména čtvrtého dne.

Pokud jde o účinek na srdeční frekvenci je z tabulky III zřejmé, že nové sloučeniny nezvyšují srdeční frekvenci, jak k tomu dochází v případě hydralazinu a α -methyl-dopa, ale že naopak vyvolávají mírnou bradykardii.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

6-methyl-8 α -(3-benzoylthioureidomethyl)-10 β -ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 1$)

K suspenzi 2g 8 α -aminomethyl-6-methyl-10 β -ergolinu ve 22 ml acetonitrilu se při teplotě 80 °C za třepání přidá 1,05 ml benzoylisothiokyanátu. Reakční roztok se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří ve vakuu k suchu. Chromatografií zbytku na silikagelu za použití chloroformu s 2 % methanolu jako elučního činidla se získá 2,2 g sloučeniny uvedené v názvu, tající po krystalizaci z diethyletheru při 153 až 155 °C.

Příklad 2

6-methyl-8 β -(3-benzoylthioureidomethyl)-

ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto 8 α -aminomethyl-6-methyl-10 β -ergolinu použije 8 β -aminomethyl-6-methylergolin. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu tající při 236 až 237 °C.

Příklad 3

6-methyl-8 β -(3-acetylthioureidomethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = B = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije acetylisothiokyanát a namísto acetonitrilu toluen. Ve výtěžku 55 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 209 až 210 °C.

Příklad 4

6-methyl-8 β -(3-propionylthioureidomethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $B = C_2H_5$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije propionylisothiokyanát a namísto acetonitrilu dioxan. Ve výtěžku 58 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 225 až 226 °C.

Příklad 5

6-methyl-8 α -(3-benzoylthioureidomethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se namísto 8 α -aminomethyl-6-methyl-10 β -ergolinu použije 8 α -aminomethyl-6-methylergolin. Ve výtěžku 65 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 155 až 156 °C.

Příklad 6

6-methyl-8 β -(3-benzoylthioureido)ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 0$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se namísto 8 α -aminomethyl-6-methyl-10 β -ergolinu použije 8 β -amino-6-methylergolin. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 224 až 225 °C.

Příklad 7

6-methyl-8 α -(3-benzoylureidomethyl)-10 β -ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = O$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije benzoylisokyanát. Ve výtěžku 64 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 142 až 144 °C.

Příklad 8

6-methyl-8 β -(3-benzoylureidomethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = O$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije benzoylisokyanát. Ve výtěžku 73 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 180 až 181 °C.

Příklad 9

6-methyl-8 β -(3-acetylureidomethyl)ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = B = CH_3$, $X = O$, $A = CO$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije acetylisokyanát. Ve výtěžku 65 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 256 až 257 °C.

Příklad 10

6-methyl-8 α -(3-benzoylureidomethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = O$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 5 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije benzoylisokyanát. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 190 až 191 °C.

Příklad 11

6-methyl-8 β -(3-benzoylureido)ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = O$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 0$)

Pracuje se analogickým způsobem, jako v příkladu 6 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije benzoylisokyanát. Ve výtěžku 74 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 239 až 241 °C.

Příklad 12

6-methyl-8 β -(3-acetylureido)ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = B = CH_3$, $X = O$, $A = CO$, $n = 0$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 6 s tím rozdílem, že se namísto

benzoylisothiokyanátu použije acetylisokyanát. Ve výtěžku 54 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 237 až 239 °C.

Příklad 13

6-methyl-8β-(3-benzoylthioureidoethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 2$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se namísto 8α-aminomethyl-6-methyl-10β-ergolinu použije 8β-aminoethyl-6-methylegolin. Ve výtěžku 85 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 205 až 207 °C.

Příklad 14

6-methyl-8β-(3-acetylthioureidoethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = B = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $n = 2$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 13 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije acetylisothiokyanát. Ve výtěžku 78 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 213 až 215 °C.

Příklad 15

6-methyl-8β-(3-benzoylureidoethyl)ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = O$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 2$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 13 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije benzoylisokyanát. Ve výtěžku 72 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 215 až 217 °C.

Příklad 16

6-methyl-8β-(3-acetylthioureido)ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = B = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $n = 0$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 6 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije acetylisothiokyanát. Ve výtěžku 68 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 240 až 242 °C.

Příklad 17

6-methyl-8β-(3-benzoylguanidinomethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = NH$, $A = CO$, $B = C_6H_5$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije benzoylkyanamid. Ve výtěžku 64 % se získá sloučenina

uvedená v názvu, o teplotě tání 190 až 191 °C.

Příklad 18

6-methyl-8β-(3-acetylguanidinomethyl)-ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = B = CH_3$, $X = NH$, $A = CO$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije acetylkyanamid. Ve výtěžku 58 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 218 až 220 °C.

Příklad 19

1,6-dimethyl-8β-(3-acetylthioureidomethyl)-ergolin ($R_2 = R_3 = H$, $R_1 = R_4 = B = CH_3$, $X = S$, $A = CO$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že se namísto 8β-aminomethyl-6-methylegolinu použije 8β-aminomethyl-1,6-dimethylegolin. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 195 až 197 °C.

Příklad 20

1,6-dimethyl-8β-(3-nikotinoylguanidinomethyl)ergolin ($R_2 = R_3 = H$, $R_1 = R_4 = CH_3$, $X = NH$, $A = CO$, $B = 3-C_5H_4N$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 19 s tím rozdílem, že se namísto acetylisothiokyanátu použije nikotinoylkyanamid. Ve výtěžku 48 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 207 až 209 °C.

Příklad 21

1,6-dimethyl-8β-[3-(5-bromnikotinoyl)guanidinomethyl]ergolin ($R_2 = R_3 = H$, $R_1 = R_4 = CH_3$, $X = NH$, $A = CO$, $B = 5-Br-3-C_5H_3N$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 19 s tím rozdílem, že se namísto acetylisothiokyanátu použije 5-bromnikotinoylkyanamid. Ve výtěžku 55 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 140 až 142 °C.

Příklad 22

6-methyl-8β-(3-p-toluensulfonylureidomethyl)ergolin ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, $X = O$, $A = SO_2$, $B = 4-CH_3-C_6H_4$, $n = 1$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije p-toluensulfonylisokyanát. Ve výtěžku 73 % se získá

sloučenina uvedená v názvu o teplotě tání 234 až 236 °C.

Příklad 23

10-methoxy-6-methyl-8β-(3-acetylthioureidomethyl)ergolin
(R₁ = R₂ = H, R₃ = OCH₃, R₄ = B = CH₃, X = S, A = CO, n = 1)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že se namísto 8β-aminomethyl-6-methylergolinu použije 8β-aminomethyl-10-methoxy-6-methylergolin. Získá se sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 212 až 214 °C. Výtěžek činí 75 %.

Příklad 24

10-methoxy-1,6-dimethyl-8β-(3-acetylthioureidomethyl)ergolin
(R₂ = H, R₃ = OCH₃, R₁ = R₄ = B = CH₃, X = S, A = CO, n = 1)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že se namísto 8β-aminomethyl-6-methylergolinu použije 8β-aminomethyl-10-methoxy-1,6-dimethylergolin. Ve výtěžku 73 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 170 až 172 °C.

Příklad 25

6-methyl-8α-(3-acetylthioureidomethyl)-ergolin (R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = CH₃, X = S, A = CO, n = 1)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 5 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije acetylisothiokyanát. Ve výtěžku 71 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 204 až 205 °C.

Příklad 26

6-methyl-8α-(3-acetyllureidomethyl)ergolin
(R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = B = CH₃, X = O, A = CO, n = 1)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 5 s tím rozdílem, že se namísto benzoylisothiokyanátu použije acetylisokya-

nát. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 182 až 183 °C.

Příklad 27

6-propyl-8β-(3-benzoyllureidoethyl)ergolin
(R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = nC₃H₇, X = O, A = CO, B = C₆H₅, n = 2)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 8 s tím rozdílem, že se namísto 8β-aminomethyl-6-methylergolinu použije 8β-aminoethyl-6-propylergolin. Ve výtěžku 71 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 194 až 196 °C.

Příklad 28

6-allyl-8β-(3-benzoyllureidoethyl)ergolin
(R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = CH₂—CH=CH₂, X = O, A = CO, B = C₆H₅, n = 2)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 8 s tím rozdílem, že se namísto 8β-aminomethyl-6-methylergolinu použije 8β-aminoethyl-6-allylergolin. Ve výtěžku 64 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 173 až 175 °C.

Příklad 29

2,6-dimethyl-8β-(3-acetyllureidomethyl)-ergolin (R₁ = R₃ = H, R₂ = R₄ = B = CH₃, X = O, A = CO, n = 1)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 9 s tím rozdílem, že se namísto 8β-aminomethyl-6-methylergolinu použije 8β-aminomethyl-2,6-dimethylergolin. Ve výtěžku 69 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 275 až 277 °C.

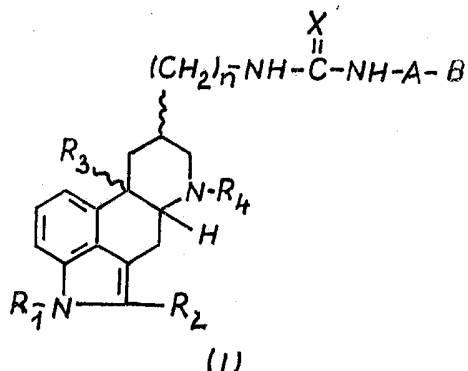
Příklad 30

2-brom-6-methyl-8β-(3-acetyllureidomethyl)ergolin (R₁ = R₃ = H, R₂ = Br, R₄ = B = CH₃, X = O, A = CO, n = 1)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 9 s tím, že se namísto 8β-aminomethyl-6-methylergolinu použije 8β-aminomethyl-2-brom-6-methylergolin. Získá se sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 210 až 212 °C. Výtěžek činí 73 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových ergolinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₂ představuje atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu, kyanoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylthioskupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo methoxykupinu,

R₄ představuje alkylovou, alkenylovou, alkinyllovou nebo cykloalkylovou skupinu, obsahující vždy až 4 atomy uhlíku nebo methylcyklopropylovou skupinu,

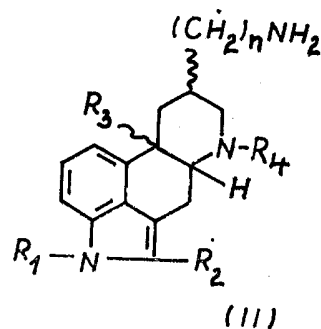
X znamená atom kyslíku, atom síry nebo iminoskupinu,

A představuje karbonylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

B znamená alkylovou, alkenylovou, alkinyllovou či cykloalkylovou skupinu obsahující vždy až 4 atomy uhlíku, methylcyklopropylovou skupinu, popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou arylalkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou monoheterocyklickou skupinu, obsahující 5 nebo 6 členů kruhu a 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující du-

sík, síru a kyslík, přičemž shora zmíněné substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu a atomy halogenů, dále znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenoxyskupinu a

n má hodnotu 0, 1 nebo 2, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se ergolinamin obecného vzorce II



ve kterém

R₁, R₂, R₃, R₄ a n mají shora uvedený význam, nechá v organickém rozpouštědle reagovat s isokyanátem, isothiokyanátem nebo isoiminokyanátem obecného vzorce III



ve kterém

A, B a X mají shora uvedený význam a získaná sloučenina se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organické rozpouštědlo použije acetonitril, dioxan nebo toluen.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 18 °C do teploty varu rozpouštědla, po dobu od 1/2 do 2 hodin.