

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227048
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 01 82
(21) (PV 6357-82)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 01 81
(P 31 01 535.2)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 29 07 83
(45) Vydáno 15 06 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/12

(72)
Autor vynálezu

HILSCHER JEAN-CLAUDE dr., KEHR WOLFGANG dr., SAUER GERHARD dr., SCHNEIDER HERBERT dr., WACHTEL HELMUT dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73)
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

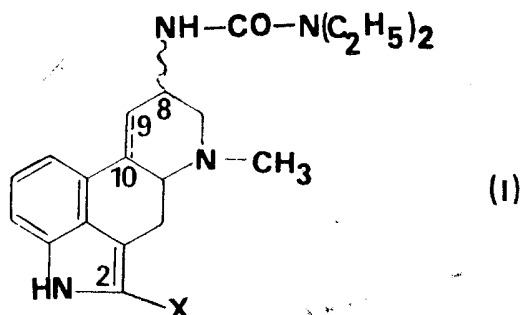
(54) Způsob výroby derivátů (2-halogenergoliny)-N',N'-diethylmočoviny

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů (2-halogenergoliny)-N',N'-diethylmočoviny níže uvedeného obecného vzorce I, jakož i jejich solí.

Sloučeniny, které se získají způsobem podle vynálezu, se vyznačují výhodnými farmakologickými vlastnostmi; proto jich je možno použít jako účinné složky v léčivech.

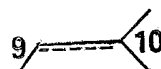
Sloučeniny vyrobitelné podle vynálezu lze znázornit obecným vzorcem I



kde

X znamená atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo bromu,

2



znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu mezi sousedícími atomy uhlíku a močoviny zbytek, vázaný v poloze 8, může být v poloze α nebo β .

Soli sloučenin, které je možno získat způsobem podle vynálezu, jsou adičními solemi s kyselinami a odvozují se od fyziologicky nezávadných kyselin. Takovými fyziologicky nezávadnými kyselinami jsou anorganické kyseliny, jako jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusitá nebo kyselina fosforitá, nebo organické kyseliny, jako jsou například alifatické monokarboxylové nebo dikarboxylové kyseliny, fenylovým zbytkem substituované alkanokarboxylové kyseliny, hydroxyalkanokarboxylové kyseliny nebo alkanodikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny nebo alifatické či aromatické sulfonové kyseliny. Fyziologicky nezávadnými solemi těchto ky-

selin jsou proto například sulfát, pyrosulfát, hodrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, nitrát, fosfát, hydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlórd, bromid, jodid, fluorid, acetát, propionát, dekanóát, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyryát, kaprolát, heptanoát, propiolát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, mandlát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, tereftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, chlorbensensulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, β -hydroxybutyrát, glykolát, maleát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát nebo orotát.

Sloučeniny, které se získají způsobem podle vynálezu, mají výraznou afinitu k dopaminergním, noradrenergním a serotoninergním receptorům a liší se kvalitou svého účinku překvapivě od známého lisuridhydrogenmaleátu.

Vzhledem k této afinitě k receptorům mají sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, na jedné straně dopaminergní účinky, které byly objektivizovány radioimunologickým stanovením koncentrace prolaktinu v séru drobných hlodavců po intraperitoneální aplikaci a zkoumány podle průbě-

hu stereotypních pohybů u myši a krysy, jako je žvýkání, hlodání a olizování, i po depleci monoaminových zásobníků reserpinem (5 mg/kg intraperitoneálně 24 hodiny před zkoušením) a podle zrušení imobility vyvolané reserpinem (N. E. Anden, U. Strömbom a T. H. Svensson: Dopamine and noradrenaline receptor stimulation: reversal of reserpine-induced suppression of motor activity, *Psychopharmacologia* **29**, str. 289, 1973).

Na druhé straně vyvolávají sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu, účinnostní obraz u myši a krysy, podobný účinkům neuroleptik, který zahrnuje, mimo jiné tím, že dochází ke katalepsi, ptosu a hypotermii. (Tyto symptomy jsou podle Papeschiho spolehlivými indikátory neuroleptického účinku (viz R. Papeschi, Dopamine extrapyramidal system and psychomotorfunction, *Psychiat. Neurol. Neurochirurg.*, **75**, str. 73 až 78 /1972/).

Kromě toho vyvolávají sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu i prokrvení.

Účinek derivátů 2-halogenergolinu na myších, byl stanoven metodou, kterou popsal S. Irwin v *Psychopharmacologia* **13**, 22-257 (1969). Výsledky zjištěné při testech jsou uvedeny v tabulce 1 dále. Údaje představují nejnížší intraperitoneální dávku při nejméně 2 nebo 3 pokusných zvířatech.

Tabulka 1

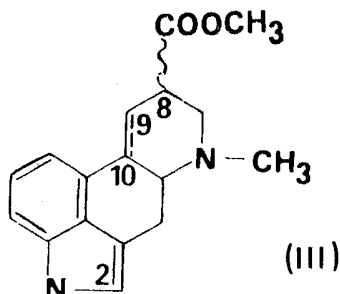
Látka	Smrtná dávka	Stereotypy	Katalepsie	Hypokinesa	Hyperkinesa	Ptosa	Mydriasa	Miosa
LIS (BE PS 703 487)	200	1,56	0,78	0,78	—	0,78	(0,78)	—
TDHL (DE AS 2 238 540)	>800	—	200	1,56	—	1,56	—	3,13
Lergotril (US PS 3 990 684)	>200	1,56	200	1,56	—	0,39	25	—
2-Br-LIS	50	—	0,78	0,78	—	0,78	—	25
2-Cl-LIS	200	—	—	3,13	—	6,25	—	3,13
2-Br-TDHL	200	—	25	3,13	—	1,56	—	0,39
2-Cl-TDHL	100	—	3,13	0,78	—	0,78	—	0,78
2-Br-6n-propyl-LIS	200	—	—	—	25	—	12,5	—
2-Cl-6n-propyl-LIS	100	—	50	—	—	—	(25)	—
2-Br-6n-propyl-TDHL	200	50	—	12,5	200	25	1,56	—
2-Cl-6n-propyl-TDHL	200	25	—	50	—	—	25	—

LIS = lisurid

TDHL = trans-dihydrogenlisurid

Na základě těchto farmakologických vlastností se sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, hodí například k inhibování laktace, k léčení parkinsonismu, psychotických poruch a vysokého krevního tlaku.

Způsob podle vynálezu k výrobě derivátů (2-halogenergoliny)-N',N'-diethylmočoviny se vyznačuje tím, že se halogenuje derivát methylesteru kyseliny lysergové vzorce III



vzniklý derivát methylesteru kyseliny 2-halogenlysergové se nechá reagovat hydrazinem na hydrazid, který se převede kyselinou dusitou v azid, zahřátím na teplotu mezi 70 °C a teplotu varu reakční směsi se azid převede v isokyanát, který se potom nechá reagovat s diethylaminem, a takto získaná sloučenina se popřípadě převede na svou sůl.

K provedení způsobu podle vynálezu se tedy deriváty methylesteru kyseliny lysergové halogenují halogenačním činidlem s výhodou při teplotě místnosti v inertním rozpouštědle.

Vhodnými chloračními činidly pro uvedenou reakci jsou N,2,6-trichlor-4-nitroacetanilid, N'-chlorsukcinimid, N-chlorsacharin, terc.butylhypochlorid, N-chloracetanilid, N-chlorftalimid, N-chlortetrachlorftalimid, 1-chlorbenzotriazol, N-chlor-2,4,6-trichloracetanilid, thionylchlorid, sulfurylchlorid, sulfurylchlorfluorid, kyanurtrichlorid, chlorid měďnatý, hexachloraceton, tetraalkylamoniumperchlorid jako tetramethylamoniumperchlorid a natriumhypochlorit.

K zavedení bromu se hodí N-bromsukcinimid, jakož i N-bromacetamid, N-bromftalimid, N,N-dibromhydantoin, N-brom-p-toluensulfamid, N-brom-di-p-toluensulfimid, pyrrolidon-2-hydrotribromid, N-bromkaprolaktam, dioxandibromid, pyridiniumbromid, pyridiniumperbromid, fenyltrimethylamoniumbromid, fenyltrimethylamoniumperbromid, 3-brom-6-chlor-2-methylimidazol(1,2-b)pyridazin, jakožto bromový komplex, bromid měďnatý, bromnan sodný, 5,5-dibrom-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan, 2,4,4,6-tetrabromcyklohexan-2,5-dienon, 2-ethoxykarbonyltrifenylfosfoniumperbromid, tetraalkylamoniumperbromid jako tetramethylamoniumperbromid a 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoin.

Jako jodačního činidla se používá zejména N-jodsukcinimidu.

Těchto halogenačních činidel je možno použít v různých rozpouštědlech s radikálovými iniciátory nebo bez nich.

Vhodnými rozpouštědly jsou vždy ta rozpouštědla, která jsou inertní vůči reakčním složkám. Jako příklad je možno uvést alifatické a cyklické ethery, jako jsou diethylether, methylethylether, tetrahydrofuran a dioxan, halogenované uhlovodíky jako jsou methylenchlorid, chloroform a chlorid uhlíčitý, polární aprotická rozpouštědla jako jsou hexamethylfosfortriamid, acetonitril, dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, dimethylacetamid a tetramethylmočovina, nasyčené a nenasycené karbocykly, jako jsou hexan, benzen a toluen, jakož i ketony, například aceton, cyklohexanon, methylethylketon a methylisobutylketon.

Rozpouštědel je možno použít jednotlivě, nebo ve vzájemných směsích.

K provedení halogenační reakce může být účelné přidat do reakční směsi katalyzátor „radikálový spouštěč“. Vhodné jsou například Lewisovy kyseliny, jako je chlorid hliníkový a bortrifluor-etherát, nebo azosloučeniny, jako je 2,2-azo-bis-(2-methylpropionitril).

Po halogenaci derivátu methylesteru kyseliny lysergové se vzniklý derivát esteru kyseliny lysergové nechá v dalším stupni reagovat s bezvodým hydrazinem za vzniku příslušného hydrazidu, přičemž se však vzniklé isomery od sebe neoddělují.

Ve třetím stupni se takto získaný hydrazid převede působením kyseliny dusité v azid kyseliny, k vodné reakční směsi se přidá pufr, například hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, octan sodný, boritan draselný nebo amoniak a poté se reakční směs extrahuje toluenem.

Ve čtvrtém stupni se toluenová fáze zahřeje na teplotu nad teplotou místnosti, podle vynálezu na teplotu v rozmezí od 70 °C do teploty varu reakční směsi, čímž vznikne příslušný isokyanát.

V pátém stupni se takto vzniklý isokyanát nechá při teplotě místnosti reagovat s diethylaminem, čímž vznikne isomerní směs derivátů N',N'-diethylmočoviny, halogenovaných v poloze 2, které se účelně dělí chromatograficky.

Výchozí látky, používané při způsobu podle vynálezu, je možno, pokud nejsou známy, vyrobit postupy obdobnými známým postupům /I. Fehr a spol, *Helv. Chim. Acta*, **53**, (1977), str. 2195, nebo J. Křepelka a spol., *Coll., Czech. Chem. Commun.*, **42**, (1977) str. 1209/.

Mají-li se popřípadě získat sloučeniny nasyčené v poloze 9, 10, provede se účelně halogenaci hydrogenace výchozích sloučenin o sobě známým způsobem. Vhodnými postupy jsou hydrogenace vodíkem v přítomnosti paládia na aktivním uhlí nebo na jiných vhodných nosičích, jako je například vápno,

v přítomnosti platiny, například v podobě platinové černi, nebo v přítomnosti niklu, jako například Raneyova niklu. Pak se reakční směs chromatograficky čistí a popřípadě se vzniklé isomery od sebe oddělí.

V poloze 2 halogenované deriváty N',N'-diethylmočoviny, které lze vyrobit způsobem podle vynálezu, se buď jako volné báze nebo v podobě svých adičních solí s kyselinami, které se popřípadě připraví reakcí s fyziologicky snášenlivou kyselinou, jako například kyselinou vinnou, maleinovou nebo benzoovou, přečistí překrystalováním a/nebo chromatograficky.

K použití sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, jakožto léčiva se tyto sloučeniny aplikují v podobě farmaceutického prostředku, který kromě účinné látky obsahuje farmaceutické, organické nebo anorganické inertní nosiče, vhodné pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako jsou například voda, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škrob, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly a podobně. Tyto farmaceutické prostředky mohou mít podobu tuhé látky, například tablety, dražé, čípky, tobolky, nebo kapalnou podobu, například jsou ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Popřípadě obsahují kromě uvedeného ještě pomocné látky, jako jsou konzervační látky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli, vyvolávající změnu osmotického tlaku, nebo puify.

Dále uvedené příklady vynálezu blíže objasňují.

Příklad 1

a) 5,35 g methylesteru kyseliny lysergové se rozpustí ve směsi 72 ml tetrahydrofuranu a 8 ml hexamethylamidu kyseliny fosforečné. K této směsi se při teplotě místnosti v atmosféře dusíku přikape roztok 10,70 g fenyltrimethylamoniumperbromidu ve 267 ml tetrahydrofuranu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se vzniklé krystaly odsají, promyjí 80 ml tetrahydrofuranu a překrystalují z methanolu v přítomnosti aktivního uhlí. Získá se 4,50 g methylesteru kyseliny 2-bromlysergové v podobě hydrobromidu o teplotě tání v rozmezí 124 až 125 stupňů Celsia.

b) 4,24 g hydrobromidu methylesteru kyseliny 2-bromlysergové se rozpustí ve 254 mililitrech chloroformu a vzniklý roztok se v atmosféře dusíku míchá 17 hodin při teplotě 50 °C se 106 ml bezvodého hydrazinu. Pak se reakční směs ochladí na teplotu míst-

nosti a protřepe 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Vzniklá fáze se od sebe oddělí. Vodná fáze se třikrát extrahuje chloroformem. Spojené chloroformové fáze se ještě dvakrát promyjí vodou, nažech se suší síranem sodným. Po odpaření za sníženého tlaku se po vykřystalování z 25 ml methanolu získá 2,35 g isomerního hydrazidu kyseliny 2-bromisolysergové o teplotě tání 218 °C (za rozkladu).

$[\alpha]_D = 343,2^\circ$ (v pyridinu).

c) 1,0 g isomerního hydrazidu kyseliny 2-bromisolysergové se rozpustí v 18 ml 0,2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a za chlazení ledem se přidá 3,5 ml 1 N roztoku dusitanu sodného a 21,5 ml 0,2 N kyseliny chlorovodíkové. Asi po 5 minutách se směs rozdělí mezi 170 ml toluenu a 28,5 ml 1 N roztoku hydroxidu amonného, vzniklé fáze se od sebe oddělí, vodná fáze se protřepe dalším toluenem a suší síranem sodným, zatímco toluenová fáze se 15 minut zahřívá v atmosféře dusíku při teplotě 90 °C, nažech se ochladí na teplotu místnosti. K toluenovému roztoku se přidá 2,5 ml čerstvě destilovaného diethylaminu a vzniklá směs se míchá 1 hodinu v atmosféře dusíku. Po odpaření za sníženého tlaku se získá 1,0 g olejovité kapaliny, z níž se preparativní chromatografií na tenké vrstvě získá 1,1-diethyl-3-(2-brom-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl)-močovina o teplotě tání v rozmezí 204 až 208 °C.

Příklad 2

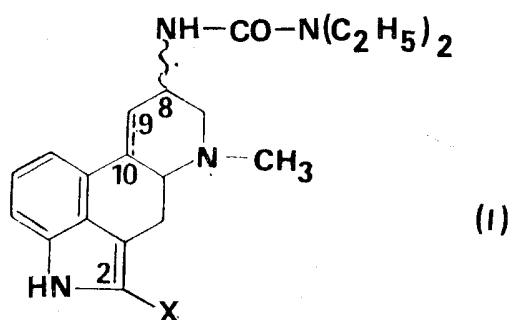
V 1 ml methylenchloridu se rozpustí 0,5 mmolu 2-halogenergolinového derivátu a ke vzniklému roztoku se přidá roztok 0,25 mmolu kyseliny vinné v 1 ml methanolu. Vyloučí se vlnan, popřípadě až po přidání malého množství diisopropyletheru.

Takto se připraví níže uvedené vlnany:

Sloučenina	výtěžek (%)	$[\alpha]_D^\circ$
vínan 1,1-diethyl-3-(2-chlor-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny	74	+27
vínan 1,1-diethyl-3-(2-chlor-6-methyl-8 β -ergolinyl)močoviny	65	-54
vínan 1,1-diethyl-3-(2-chlor-6-methyl-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)močoviny	50	+245
vínan 1,1-diethyl-3-(2-chlor-6-methyl-9,10-didehydro-8 β -ergolinyl)močoviny	45	+92
vínan 1,1-diethyl-3-(2-jod-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny	78	+34
vínan 1,1-diethyl-3-(2-jod-6-methyl-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)močoviny	71	+124
hydrogenvínan 1,1-diethyl-3-(2-brom-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)močoviny	65	+18
vínan 1,1-diethyl-3-(2-brom-6-n-propyl-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)močoviny	66	+165
vínan 1,1-diethyl-3-(2-chlor-6-(2-propenyl)-8 α -ergolinyl)močoviny	65	+13
hydrogenvínan 1,1-diethyl-3-(2-chlor-6-(2-propenyl)-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)močoviny	49	+182
vínan 1,1-diethyl-3-(2-brom-6-(2-propenyl)-8 α -ergolinyl)močoviny	60	+12

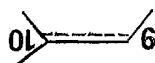
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů [2-halogenergolinyl]-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce I



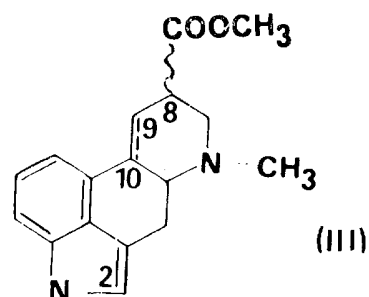
kde

X znamená atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo bromu,



znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu mezi sousedícími atomy uhlíku a

močovinový zbytek, vázaný v poloze 8, může být v poloze α nebo β , a jejich solí, vyznačující se tím, že se halogenuje derivát methylesteru kyseliny lysergové vzorce III



vzniklý derivát methylesteru kyseliny 2-halogenlysergové se nechá reagovat s hydrazinem na hydrazid, který se převede kyselinou dusitou v azid, zahřátím na teplotu mezi 70 °C a teplotou varu reakční směsi se azid převede v isokyanát, který se potom nechá reagovat s diethylaminem, a takto získaná sloučenina se popřípadě převede na svou sůl.