



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

262450  
(11) (B2)

[51] Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 457/12  
//A 61 K 31/48

[22] Přihlášeno 08 07 87

[21] (PV 5195-87.X)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 09 07 86  
(P 36 23 503.2)  
Německá spolková republika

[40] Zveřejněno 15 07 88

[45] Vydáno 15 07 89

[72]

Autor vynálezu

SAUER GERHARD dr., BIERE HELMUT dr., WACHTEL HELMUT dr.,  
ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

[73]

Majitel patentu

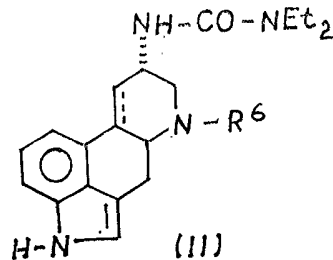
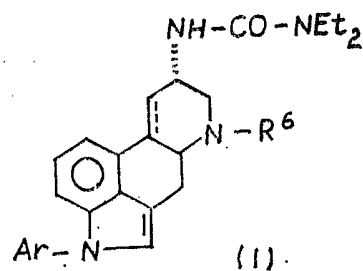
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

## (54) Způsob výroby nových derivátů 1-arylergolinylmočoviny

1

Způsob výroby nových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Ar znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována nitroskupinou nebo aminoskupinou, thiazolylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu nebo pyrimidinylovou skupinu, R<sup>6</sup> znamená C<sub>1-6</sub>-alkyl, Et znamená ethyl a mezi atomy uhlíku v poloze 9 a 10 je přítomna jednoduchá nebo dvojná vazba, jakož i jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II aryluje působením sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém X znamená atom halogenu, načež se popřípadě nitroskupina jako případný substituent fenylové skupiny ve významu substituentu Ar redukuje a takto získaná aminoskupina se popřípadě diazotuje a výmění vodíkem, načež se získané sloučeniny popřípadě převedou na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami. Sloučeniny se mohou používat jako léčiva.

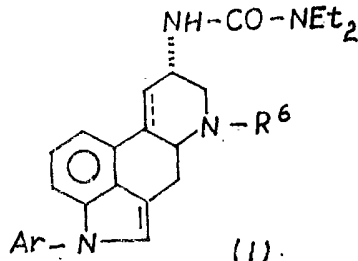
2



Ar-X

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1-arylergolinylmočoviny, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Byly nalezeny nové deriváty 1-arylergolinylmočoviny obecného vzorce I



ve kterém

Ar znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována nitroskupinou nebo aminoskupinou, thiazolylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu nebo pyrimidinyllovou skupinu,

R<sup>6</sup> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Et znamená ethylovou skupinu a



znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, jakož i jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

Alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku může mít řetězec přímý nebo rozvětvený. Jako příklady lze uvést výhodně alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu a sek.butylovou skupinu.

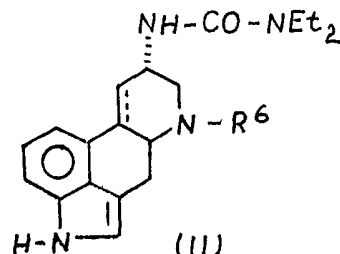
Fyziologicky snášitelné soli sloučenin obecného vzorce I, vyráběné postupem podle vynálezu, jsou představovány adičními solemi s kyselinami a odvozují se od obvykle používaných kyselin. Takovými kyselinami jsou například anorganické kyseliny, jako například chlorovodíková kyselina, dusičná kyselina, fosforečná kyselina, sírová kyselina, bromovodíková kyselina, jodovodíková kyselina, dusitá kyselina, jakož i fosforitá kyselina nebo organické kyseliny, jako například alifatické mono- nebo dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituované alkankarboxylové kyseliny, hydroxyalkankarboxylové kyseliny nebo alkendikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny nebo alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny.

Fyziologicky snášitelnými solemi těchto kyselin jsou tudíž například sulfát, pyrosulfát, bisulfát, sulfit, bisulfit, nitrát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, me-

tafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, fluorid, acetát, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyrylát, kaproát, heptanoát, propiolát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, 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, malát, tertrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, nebo naftalen-2-sulfonát.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyrábět o sobě známými metodami.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových derivátů 1-arylergolinylmočoviny obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R<sup>6</sup> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

Et má shora uvedený význam, aryluje působením sloučeniny obecného vzorce III



(III)

ve kterém

Ar má shora uvedený význam a

X znamená atom halogenu, načež se popřípadě převedou získané sloučeniny na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

Jako atom halogenu ve významu substituentu X přichází v úvahu atom fluoru, chloru, bromu a jodu, zvláště pak atom fluoru chloru a bromu.

Při zavádění substituované skupiny Ar, jako například fenylové skupiny, která je substituována nitroskupinou, se nitroskupina popřípadě redukuje a takto získaná aminoskupina se popřípadě vymění vodíkem.

Arylace se může provádět například v bazickém prostředí v inertních rozpouštědlech při teplotách od 0°C až do teploty varu reakční směsi, výhodně při teplotě místnosti, během 1 až 20 hodin.

Jako inertní rozpouštědla jsou vhodná aprotická rozpouštědla jako ethery, například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan

nebo chlorované uhlovodíky, například methylenchlorid, dichlorethan a polární aprotická rozpouštědla, jako například dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, acetonitril, pyridin a další.

Jako báze se mohou přidávat sloučeniny alkalických kovů, jako například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, hydrid sodný, uhličitán sodný nebo uhličitán draselný. Arylace se může popřípadě provádět v přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu, jako například korunových etherů, jako 18-crown-6, dicyklohexyl-18-crown-6, dibenzo-18-crown-6, nebo tetraalkylamoniových solí.

Redukce nitroskupiny na aminoskupinu se provádí například katalyticky v inertních rozpouštědlech při teplotě místnosti.

Výhodně se jako katalyzátoru používá paládia na nosiči, jako na uhlí, nebo platiny v jemně dispergované formě. V případě sloučenin, které obsahují halogen, se jako katalyzátoru používá výhodně Raney-niklu.

Rozpouštědly, která jsou vhodná pro redukci, jsou například alkoholy, jako methanol, ethanol nebo ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran nebo jejich směsi.

Hydrogenace se může provádět za atmosférického tlaku nebo pod tlakem vodíku.

Za účelem desaminace se například diazosloučenina, která byla intermediárně získána působením dusitanu, redukuje v přítomnosti oxidu měďného a fosforné kyseliny při zvýšené teplotě povařením.

Účelně se shora popsané reakce provádějí pod atmosférou inertního plynu, jako například pod atmosférou dusíku nebo argonu.

Při výrobě fyziologicky snášitelných adičních solí se získaná sloučenina rozpustí v malém množství methanolu a k tomuto roztoku se přidá koncentrovaný roztok ža-

dané kyseliny v methanolu při teplotě místnosti.

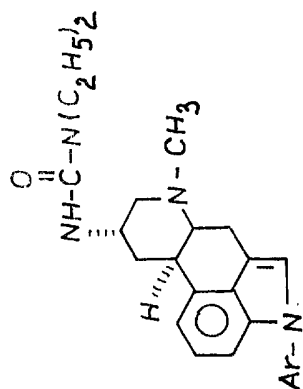
Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu mají schopnost zejména centrální blokady  $\alpha_2$ -receptorů, přičemž tento účinek je doprovázen pouze slabými, popřípadě vůbec chybějícími antidopaminergními účinky. Tento profil účinku předurčuje uvedené sloučeniny jakožto cenné látky k léčení psychických poruch depresivního typu. Antidepresivní účinek sloučenin vyráběných podle vynálezu spočívá v centrální blokádě  $\alpha_2$ -receptorů, která má za následek zvýšené uvolňování noradrenalinu v mozků a následkem toho je antidepresivní účinek.

Centrální blokáda  $\alpha_2$ -receptorů se může ilustrovat pomocí interakčního testu za použití clonidinu, jakožto agonisty  $\alpha_2$ -receptorů na myších po jednorázovém intraperitoneálním předběžném podání (parametr: potlačení hypotermie vyvolané podáním 0,1 mg na kilogram i. p. clonidinu). Samcům myši (kmen NMRI) se předběžně podají různé dávky testované látky, která sama neovlivňuje termoregulaci pokusných zvířat, popřípadě nosné látky. O 30 minut později byl všem zvířatům podán clonidin v dávce 0,1 miligramu na kg i. p. 60 minut po podání testované látky, popřípadě nosné látky (=30 minut po podání clonidinu) se měří teplota v konečníku pomocí termosondy. Zatímco myši, které byly ošetřeny pouze podáním nosné látky vykazovaly hypotermii, byl u zvířat ošetřených předem 1-substituovanými ergolinmočovínami podle vynálezu potlačen v závislosti na dávce účinek clonidinu na pokles tělesné teploty.

Jak je patrné z následující tabulky 1, je antagonistický účinek vůči clonidinu po podání 1-aminofenyl-TDHL v dávce 0,39 mg/kg statisticky významný.

Tabulka

Antagonistický účinek předběžného ošetření (30 minut, i. p.) různými dávkami 1-substituovaných ergolinmočovín na hypotermii vyvolanou na myších podáním clonidinu (0,1 mg/kg ni. p.). Teplota v konečnicku pokusných zvířat se měří 30 minut po podání clonidinu (=60 minut po podání testované látky) [x : p < 0,05; xx : p < 0,01 ve srovnání s kontrolou; Dunnettův test — variační analýza]



| Ar | n | kontrola    | 0,39        | 0,38        | 1,56         | 3,13        | 6,25         | 12,5         |
|----|---|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
|    | 8 | 34,1 ± 0,2  | 33,8 ± 0,4  | 34,4 ± 0,2  | 33,4 ± 0,3   | 34,8 ± 0,2  | 34,9 ± 0,3   | 35,1 ± 0,2x  |
|    | 8 | 34,1 ± 0,2  | 34,4 ± 0,1  | 34,1 ± 0,2  | 34,7 ± 0,1   | 34,4 ± 0,2  | 34,6 ± 0,2   | 34,8 ± 0,1x  |
|    | 8 | 33,8 ± 0,3x | 34,3 ± 0,3x | 34,5 ± 0,2x | 34,8 ± 0,2xx | 34,6 ± 0,2x | 34,6 ± 0,1xx | 34,8 ± 0,1xx |
|    | 8 | 33,5 ± 0,1  | 33,4 ± 0,2  | 33,4 ± 0,2  | 33,8 ± 0,3   | 33,7 ± 0,3  | 34,1 ± 0,3   | 34,8 ± 0,2xx |
|    | 8 | 33,7 ± 0,2  | 33,7 ± 0,2  | 33,9 ± 0,1  | 34,3 ± 0,2   | 34,0 ± 0,2  | 34,3 ± 0,2x  |              |

Na základě těchto zjištění se sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu používají tudíž výhodně jako antidepresiva.

Za účelem použití sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu jakožto léčiv se tyto sloučeniny převádějí na formu farmaceutického přípravku, který vedle účinné látky obsahuje farmaceutické, organické nebo anorganické inertní nosné látky vhodné při enterální nebo parenterální aplikaci, jako například vodu, želatinu, arabskou gumu, laktózu, škrob, hořčičnatou sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylen-glykoly atd. Farmaceutické přípravky mohou být přítomny v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapslí nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Tyto přípravky obsahují kromě toho popřípadě pomocné látky, jako konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli ke změně osmotického tlaku nebo pufrů.

Výroba výchozích látek je známá nebo se může provádět podle známých metod.

Následující příklady objasňují blíže postup podle vynálezu.

#### Příklad 1

1,1-diethyl-3-[6-methyl-1-(4-nitrofenyl)-8 $\alpha$ -ergolinyl]močovina

Ve 200 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 3,4 g terguridu (10 mmolů), přidá se 0,4 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, 5,0 g pevného, práškového hydroxidu draselného a 5,3 ml (50 mmolů) 4-fluornitrobenzenu. Reakční směs se intenzívně míchá 2 hodiny při teplotě místnosti pod atmosférou argonu a poté se rozdělí, popřípadě po odpaření části rozpouštědla, mezi ethylacetát a nasycený roztok chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným a filtrát se odpařuje tak dlouho, až se začnou tvořit krystaly. Směs se potom ponechá v lázni s ledem v klidu a vyloučené krystaly se oddělí.

Výtěžek 4,4 g (95 % teorie).

$[\alpha]_D = -37^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

#### Příklad 2

3-[1-(4-aminofenyl)-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina

2,3 g (5 mmolů) sloučeniny vyrobené podle příkladu 1 se rozpustí ve 35 ml methanolu a 35 ml tetrahydrofuranu, a k získanému roztoku se přidá 1,1 g 10% paládia na uhlí a provádí se hydrogenace při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku. Po 30 minutách se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se nechá vykřystalovat z ethylacetátu a diisopropyletheru.

Výtěžek 1,9 g (88 % teorie).

$[\alpha]_D = -16^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

#### Příklad 3

1,1-diethyl-3-(6-methyl-1-fenyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močovina

432 mg (1 mmol) sloučeniny vyrobené podle příkladu 2 se suspenduje v 8 ml vody a k této suspenzi se přidá 3,8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 8 ml vody. Za chlazení na ledové lázni se směs míchá po dobu 10 minut, potom se k ní přidá 74 mg (1,05 mmolů) dusitanu sodného v 1 ml vody a směs se míchá po dobu 30 minut. Potom se přidá 5 ml 60% kyseliny fosforové a na špičce nože oxidu měďného a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Poté se směs zalkalizuje přidáním 5 ml koncentrovaného roztoku amoniaku a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se vysuší, odpaří se a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu a methanolu jako elučního činidla. Izoluje se 365 miligramů produktu, který vykřystaloval z ethylacetátu a diisopropyletheru.

Výtěžek 223 mg (36 % teorie).

$[\alpha]_D = -13^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se připraví také následující sloučeniny.

#### Příklad 4

1,1-diethyl-3-(6-methyl-1-pyrimidin-2-yl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močovina

Jako výchozích látek se použije terguridu a 2-chlorpyridinu.

Hydrochlorid, teplota tání 310 až 314 °C.

$[\alpha]_D = +46^\circ$  (0,5 % v pyridinu).

Výtěžek 38 %.

#### Příklad 5

1,1-diethyl-3-(6-methyl-1-pyrazin-2-yl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močovina

Jako výchozích látek se použije terguridu a 2-chlorpyrazinu.

Výtěžek 56 %.

$[\alpha]_D = -29^\circ$  (0,2 % v methanolu).

Hydrochlorid, teplota tání 295 až 305 °C.

## Příklad 6

1,1-diethyl-3-(6-methyl-1-thiazol-2-yl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močovina

Jako výchozích látek se použije terguridu a 2-bromthiazolu.

Výtěžek 5 %.

$[\alpha]_D = +12^\circ$  (0,5 % v pyridinu).

Teplota tání 117 až 119 °C.

## Příklad 7

1,1-diethyl-3-[1-(3-nitrofenyl)-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl]močovina

Jako výchozích látek se použije terguridu a 3-fluor-1-nitrobenzenu.

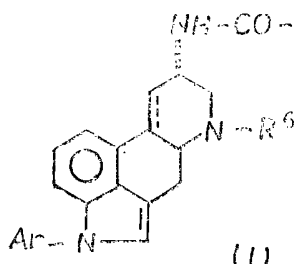
## Příklad 8

1,1-diethyl-3-[1-(3-aminofenyl)-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl]močovina

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje způsobem popsaným v příkladu 2.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 1-aryl-ergolinylmočoviny obecného vzorce I

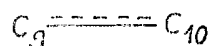


ve kterém

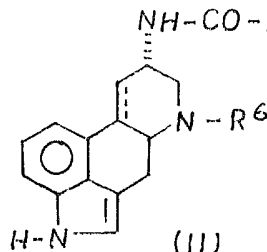
Ar znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována nitroskupinou nebo aminoskupinou, thiazolylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu nebo pyrimidinylovou skupinu,

R<sup>6</sup> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Et znamená ethylovou skupinu a



znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, jakož i jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R<sup>6</sup> a Et mají shora uvedený význam, aryluje působením sloučeniny obecného vzorce III



(III)

ve kterém

Ar má shora uvedený význam a

X znamená atom halogenu, načež se popřípadě nitroskupina jako případný substituent fenylové skupiny ve významu substituentu Ar redukuje a takto získaná aminoskupina se popřípadě diazotuje a výmění vodíkem, a poté se takto získané sloučeniny obecného vzorce I popřípadě přivedou na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku

1,1-diethyl-3-[6-methyl-1-(4-nitrofenyl)-8 $\alpha$ -ergolinyl]močoviny,

3-[1-(4-aminofenyl)-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny,

1,1-diethyl-3-(6-methyl-1-fenyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močoviny,

1,1-diethyl-3-(6-methyl-1-pyrimidin-2-yl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močoviny,

1,1-diethyl-3-(6-methyl-1-pyrazinyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močoviny a

1,1-diethyl-3-(6-methyl-1-thiazol-2-yl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močoviny.