



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215144

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 09 12 80

(21) (PV 8646-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 01 03 80
(80 07029) a od 29 05 80 (80 17518)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 15 10 84

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/02

//A 61 K 31/475

(72)

Autor vynálezu

BERNARDI LUIGI, MILÁN, BOSISIO GERMANO, PALAZZOLO MILANESE,
MANTEGANI SERGIO, ROSSI ALESSANDRO, TEMPERILLI ALDEMIO,
MILÁN (Itálie)

(73)

Majitel patentu

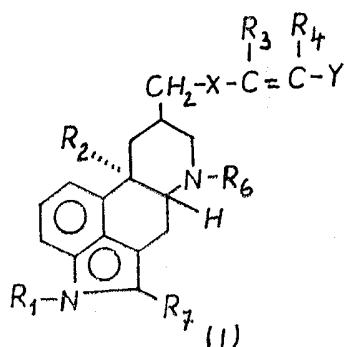
FARMITALIA CARLO ERBA, S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby derivátů ergolinu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů ergolinu.

Deriváty ergolinu podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I,



ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₂ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu,

X znamená atom kyslíku nebo síry, skupinu NH nebo NCH₃,

R₃ představuje atom vodíku, trifluorme-

2

thylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, acetylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R₃ a R₄ společně tvoří tří- nebo čtyřčlenný uhlíkový řetězec,

Y představuje kyanoskupinu nebo zbytek vzorce COR₅, kde R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R₅ a R₃ společně tvoří dvou- nebo tříčlenný uhlíkový řetězec,

R₆ znamená uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou nebo fenethyllovou skupinu a

R₇ představuje atom vodíku nebo halogen, methylovou skupinu, formylovou skupinu nebo zbytek vzorce SR₈, kde R₈ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

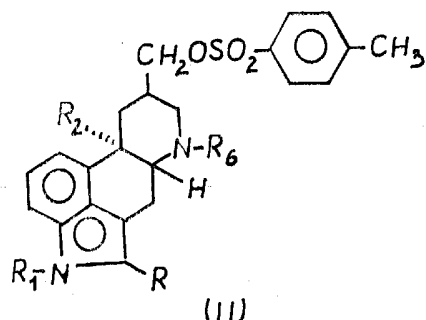
příčemž do rozsahu vynálezu spadají rovněž farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s organickými a anorganickými kyselinami.

Výrazem „halogen“ se míní s výhodou chlor a brom, tento výraz však může nicméně zahrnovat i fluor.

Uhlovodíkovou skupinou s 1 až 4 atomy

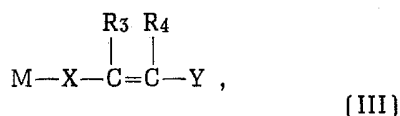
uhlíku ve významu symbolu R_6 se míní alkylové, cykloalkylové a nenasycené (jak ethylenicky, tak acetylenicky) skupiny. Jako reprezentativní příklady těchto skupin je možno uvést skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, butylovou, terc.butylovou, isobutylovou, cyklopropylovou, methylcyklopropylovou, vinylovou, allylovou a propargylovou.

Ergolinové deriváty shora uvedeného obecného vzorce I je možno připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém

R_1 , R_2 , R_6 a R_7 mají shora uvedený význam, kondenzuje v hexamethylfosfortriamidu jako rozpouštědla s alkalickou solí obecného vzorce III,



ve kterém

R_3 , R_4 , X a Y mají shora uvedený význam, M představuje alkalický kov.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III jsou dobře známé.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II jsou dobře známé nebo je lze vyrobit známými reakcemi z příslušných výchozích látek.

V tomto ohledu je možno poukázat na

publikace: J. Křepelka a spol., „Collection Czechoslov. Chem. Comm.“, 42, 1209 — 1212 (1977) a L. Bernardi a spol., „Il Farmaco — Ed. Sci.“, 789 — 795 (1975).

V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 208 135 je popsána kondenzační reakce mezi sloučeninami obecných vzorců II a III. Tato reakce se provádí v přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla, jako dimethylsulfoxidu. Produkty této kondenzace jsou příslušné C-alkylované deriváty. Nyní bylo s překvapením zjištěno, že při použití hexamethylfosfortriamidu jako rozpouštědla vznikají téměř výlučně produkty X-alkylace (X má shora uvedený význam).

Kondenzaci je možno uskutečnit při teplotě v rozmezí od 50 do 100 °C, přičemž reakce je obvykle ukončena za 2 až 10 hodin.

Produkty kondenzace je možno čistit obvyklými postupy. Zvláště vhodná je chromatografie na silikagelu, který se vymývá například nejprve chloroformem a pak směsí chloroformu a methanolu v poměru 99:1 (objem/objem).

Příprava žádaných farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami se provádí známým způsobem, například reakcí s příslušnou kyselinou.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu, včetně svých farmaceuticky upotřebitelných solí, jsou užitečnými antidepresivními, anxiolytickými a neuroleptickými činidly, přičemž vykazují rovněž střední až dobrou antiprolaktinovou a antihypertenzivní účinnost.

Centrální sedativní farmakologická účinnost se zjišťuje testy, při nichž se pozoruje chování myši [viz Irwin S., Psychopharmacologia, Berl. 13, 222, 1968], při nichž se po sedmidenním pozorování rovněž zjistí orientační akutní toxicita, a antagonizováním centrální hypotermie vyvolané amfetaminem.

Výsledky dosažené při těchto testech s několika sloučeninami podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce 1.

TABULKA 1

Sloučenina	Antagonizování amfetaminu (ED ₅₀ mg/kg per os)	Orientační akutní toxicita (LD ₅₀ mg/kg per os)
355/1171 (příklad 1)	0,023	> 800
355/1240 (příklad 12)	1,8	200
355/1295 (příklad 42)	1,8	> 400
355/1357 (příklad 27)	2,5	> 300
355/1363 (příklad 31)	2,4	400

K antagonizování centrální hypotermie vyvolané amfetaminem [viz Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schallekens K. H. L. a Lenaerts F. M., Arzneimittelforsch. 17 (7), 841, 1967] se testované sloučeniny orálně podávají myším samcům v dávce mezi 0,01 a 10 mg/kg, a to 30 minut před intraperitoneální injekcí 10 mg/kg d-amfetamin-sulfá-

tu. Antagonizování hypotermie se vyhodnocuje za 60 minut po podání amfetaminu.

Shora uvedené sloučeniny se projevily jako potenciální antidepresivně účinné látky, o čemž bylo možno usuzovat z jejich účinnosti co do antagonizování reserpinem vyvolaného blefarospasmu a hypotermie.

Testy se provádějí v klimatizované komoře při konstantní teplotě $19 \pm 1^\circ\text{C}$. Skupinám náhodně vybraných samců myši se pomocí sondy podají příslušné dávky (vyhledávací dávky od maximální dávky 25 mg/kg níže) testované sloučeniny, suspendované v nosném prostředí (0,5% methocel, 1 ml/100 gramů tělesné hmotnosti) nebo pouze samotné nosné prostředí.

Po jedné hodině se zvířata intraperitoneální injekcí podá reserpin v dávce 1,5 mg/kg (1 ml/100 g tělesné hmotnosti) a jedné z kontrolních skupin zvířat se podá stejný objem samotného nosného prostředí (slepý pokus). Za 3 hodiny po premedikaci, tj. za 2 hodiny po podání reserpinu nebo nosného prostředí se s pomocí stupnice, kterou navrhli Rubin a spol. [J. Pharmacol., 120: 125, 1957], vyhodnotí blefarospasmus.

Za 2 hodiny po shora zmíněném hodnocení se s pomocí příslušného čidla, spojeného s digitálním teploměrem, zjistí a zaznamená teplota v konečnicku zvířat.

Jak vyplývá z následující tabulky 2, vykazují sloučeniny podle vynálezu silnou účinnost co do antagonizování výše zmíněných symptomů vyvolaných reserpinem, přičemž hodnoty ED_{50} spadají do rozmezí dávek od 0,1 do 10 mg/kg (při orálním podání), a to spolu s velmi nízkou orientační akutní toxicitou. Tricyklické antidepresivum imipramin, používaný jako referenční standard, zabraňuje reserpinem vyvolanému blefarospasmu a hypotermii při ED_{50} 8,1, resp. 18,2 mg/kg (per os), a u myši vykazuje mnohem vyšší orientační akutní toxicitu.

TABULKA 2

Sloučenina	Antagonizování účinků reserpinu (ED_{50} mg/kg per os)		Orientační akutní toxicita (LD_{50} mg/kg per os)
	blefarospasmus	hypotermie	
355/1228 (příklad 3)	0,14	0,39	600
355/1296 (příklad 41)	3,1	7,7	800
355/1301 (příklad 19)	0,46	0,57	300
355/1311 (příklad 16)	1,5	3,4	300
355/1335 (příklad 29)	0,2	0,3	200

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

Příklad 1

6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin

($\text{R}_6 = \text{CH}_3$,
 $\text{X} = \text{O}$,
 $\text{R}_3 = \text{CH}_3$,
 $\text{Y} = \text{COCH}_3$,
 $\text{R}_4 = \text{H}$,
 $\text{R}_2 = \text{H}$,
 $\text{R}_7 = \text{H}$,
 $\text{R}_1 = \text{H}$)

Směs 4,1 g 6-methyl-8 β -tosyloxymethylergolinu a 2,44 g sodné soli acetylacetonu se ve 30 ml hexamethylfosfortriamidu zahřeje na 80°C a na této teplotě se udržuje 3 hodiny. Reakční roztok se vylije do 500 ml vody, vyloučená sraženina se odfiltruje a vyčistí se krystalizací z acetonu. Získá se 2,3 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 247 až 249°C .

Příklad 2

6-methyl-8-[(2-cyklohexenon)-3-oxymethyl]ergolin

($\text{R}_2, \text{R}_7, \text{R}_1, \text{R}_4 = \text{H}$,
 $\text{R}_6 = \text{CH}_3$,

$\text{X} = \text{O}$,
 $\text{Y a R}_3 = -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití sodné soli 1,3-cyklohexandionu namísto sodné soli acetylacetonu získá ve výtěžku 65 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 224 až 226°C .

Příklad 3

6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin

($\text{R}_2, \text{R}_7, \text{R}_1, \text{R}_4 = \text{H}$,
 $\text{R}_6 = \text{CH}_3$,
 $\text{X} = \text{O}$,
 $\text{Y a R}_3 = -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1, s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl 1,3-cyklopentandionu a směs se zahřívá na 50°C . V 70% výtěžku se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 215 až 217°C .

Příklad 4

6-methyl-8-[(1-fenyl-3-methyl-2-propen-1-on)-3-oxymethyl]ergolin

($\text{R}_2, \text{R}_7, \text{R}_1, \text{R}_4 = \text{H}$,
 $\text{R}_6 = \text{CH}_3$,
 $\text{R}_3 = \text{CH}_3$,

X = O,
Y = —CO-fenyl)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl benzoylacetonu. Ve výtěžku 75 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 195 až 197 °C.

Příklad 5

6-methyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin

(R₂, R₇, R₁, R₃, R₄ = H,
Y = COCH₃,
X = O,
R₆ = CH₃)

Pracuje se analogicky jako v příkladu 1, s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl formylacetonu a směs se zahřívá na 100 °C. Ve výtěžku 55 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 156 až 159 °C.

Příklad 6

6-methyl-8-[(1-acetyl-1-cyklohexen)-2-oxymethyl]ergolin

(R₂, R₇, R₁ = H,
R₆ = CH₃,
X = O,
Y = COCH₃,
R₃ a R₄ = —CH₂—CH₂—CH₂—CH₂—)

Pracuje se analogicky jako v příkladu 1, s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl 2-acetylcyklohexanonu. Ve výtěžku 65 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 147 až 150 °C.

Příklad 7

6-methyl-8-[(1,3-difenyl-2-propen-1-on)-3-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₇, R₂, R₄ = H,
R₆ = CH₃,
X = O,
Y = —CO-fenyl,
R₃ = fenyl)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1, s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl dibenzoylmethanu. Ve výtěžku 75 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 182 až 184 °C.

Příklad 8

6-methyl-8-[(1-methyl-2-ethoxykarbonyl)-vinyl-1-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₇, R₂, R₄ = H,

R₆ a R₃ = CH₃,
X = O,
Y = COOC₂H₅)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1, s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl acetooctanu ethylnatého. Ve výtěžku 50 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 215 až 217 °C.

Příklad 9

1,6-dimethyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₆, R₃ = CH₃,
R₂, R₄, R₇ = H,
X = O,
Y = COCH₃)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1, s tím, že se namísto 6-methyl-8β-tosyloxymethylergolinu použije 1,6-dimethyl-8β-tosyloxymethylergolin. Ve výtěžku 70 % se získá titulní sloučenina o teplotě tání 161 až 163 °C.

Příklad 10

1,6-dimethyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin

(R₂, R₄, R₇ = H,
R₁, R₆ = CH₃,
Y a R₃ = —CO—CH₂—CH₂—)
X = O,

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 3, s tím, že se namísto 6-methyl-8β-tosyloxymethylergolinu použije 1,6-dimethyl-8β-tosyloxymethylergolin. Ve výtěžku 80 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 139 až 141 °C.

Příklad 11

1,6-dimethyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]-10-methoxyergolin

(R₁, R₆, R₃ = CH₃,
R₂ = OCH₃,
R₄, R₇ = H,
X = O,
Y = COCH₃)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1, s tím, že se namísto 6-methyl-8β-tosyloxymethylergolinu použije 1,6-dimethyl-8β-tosyloxymethyl-10-methoxyergolin. Ve výtěžku 60 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 147 až 149 °C.

Příklad 12

1,6-dimethyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]-10-methoxyergolin

(R₄, R₇ = H,
R₂ = OCH₃,
R₁, R₆ = CH₃,
X = O,
Y a R₃ = —COCH₂CH₂—)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 3, s tím, že se namísto 6-methyl-8-β-tosyloxymethylergolinu použije 1,6-dimethyl-8-β-tosyloxymethyl-10-methoxyergolin. Ve výtěžku 45 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 158 až 160 °C.

Příklad 13

6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]-10-methoxyergolin

(R₁, R₄, R₇ = H,
R₂ = OCH₃,
R₆ = CH₃,
R₃ = CH₃,
X = O,
Y = COCH₃)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1, s tím, že se namísto 6-methyl-8-β-tosyloxymethylergolinu použije 6-methyl-8-β-tosyloxymethyl-10-methoxyergolin. Ve výtěžku 55 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 178 až 180 °C.

Příklad 14

6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]-10-methoxyergolin

(R₁, R₄, R₇ = H,
R₆ = CH₃, R₂ = OCH₃,
X = O,
Y a R₃ = —CO—CH₂—CH₂—)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 3, s tím, že se namísto 6-methyl-8-β-tosyloxymethylergolinu použije 6-methyl-8-β-tosyloxymethyl-10-methoxyergolin. Ve výtěžku 63 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 239 až 241 °C.

Příklad 15

1,6-dimethyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin

(R₂, R₃, R₄, R₇ = H,
R₁, R₆ = CH₃,
Y = COCH₃,
X = O)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 5, s tím, že se namísto 6-methyl-8-β-tosyloxymethylergolinu použije 1,6-dimethyl-8-β-tosyloxymethylergolin. Ve výtěžku 45 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 120 až 122 °C.

Příklad 16

6-methyl-8-[(1-methyl-2-kyan)vinyl]-1-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₄, R₇ = H,
R₃, R₆ = CH₃,
X = O,
Y = CN)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1, s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl kyanacetonu. Ve výtěžku 60 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 210 až 212 °C.

Příklad 17

1,6-dimethyl-8-[(1-methyl-2-kyan)vinyl]-1-oxymethyl]ergolin

(R₂, R₄, R₇ = H,
R₁, R₃, R₆ = CH₃,
X = O,
Y = CN)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 16, s tím, že se namísto 6-methyl-8-β-tosyloxymethylergolinu použije 1,6-dimethyl-8-β-tosyloxymethylergolin. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 162 až 164 °C.

Příklad 18

2,6-dimethyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₄ = H,
R₃, R₆, R₇ = CH₃,
Y = COCH₃,
X = O)

Směs 3,18 g 2,6-dimethyl-8-β-tosyloxymethylergolinu a 1,65 g sodné soli acetylacetonu se ve 30 ml hexamethylfosfortriamidu zahřeje na 80 °C a na této teplotě se udržuje 3 hodiny. Výsledný roztok se vylije do 500 ml vody, vyloučená sraženina se odfiltruje a vyčistí se krystalizací z ethanolu. Získá se 1,3 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 224 až 225 °C.

Příklad 19

2,6-dimethyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin

(R₂, R₁, R₄ = H,
R₆, R₇ = CH₃,
X = O,
Y a R₃ = —C—CH₂CH₂—
||
O

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 18, s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl 1,3-cyklopentadionu. Ve výtěžku 60 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 221 až 223 °C.

Příklad 20

6-propyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₄, R₇ = H,
R₃ = CH₃,
R₆ = CH₂CH₂CH₃,
Y = COCH₃,
X = O)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 18, s tím, že se namísto 2,6-dimethyl-8β-tosyloxymethylergolinu použije 6-propyl-8β-tosyloxymethylergolin. Ve výtěžku 75 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 198 až 201 °C.

Příklad 21

6-propyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₄, R₇ = H,
R₆ = CH₂CH₂CH₃,
X = O,
Y a R₃ = $\text{---C---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$
 $\parallel$
O

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 20, s tím, že se namísto sodné soli acetylacetonu použije sodná sůl 1,3-cyklopentadionu. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 180 až 183 °C.

Příklad 22

2-brom-6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₄ = H, R₃ = CH₃,
R₄ = CH₃,
R₇ = Br,
Y = COCH₃,
X = O)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 18, s tím, že se namísto 2,6-dimethyl-8β-tosyloxymethylergolinu použije 2-brom-6-methyl-8β-tosyloxymethylergolin. Ve výtěžku 68 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 250 až 251 °C.

Příklad 23

2-chlor-6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₄ = H,
R₃, R₆ = CH₃,
R₇ = Cl,
Y = COCH₃,
X = O)

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 18, ale za použití 2-chlor-6-methyl-8β-tosyloxymethylergolinu. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 257 až 260 °C.

Příklad 24

2-thiomethyl-6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolinu

(R₁, R₂, R₄ = H,
R₃, R₆ = CH₃,
R₇ = SCH₃,
Y = COCH₃,
X = O)

Analogickým postupem jako v příkladu 18 se za použití 2-thiomethyl-8β-tosyloxymethylergolinu získá ve výtěžku 65 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 198 až 198 °C.

Příklad 25

2-brom-6-methyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₃, R₄ = H,
R₆ = CH₃,
R₇ = Br,
Y = COCH₃,
X = O)

Analogickým postupem jako v příkladu 22 se za použití sodné soli formylacetonu získá ve výtěžku 55 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 108 až 110 °C.

Příklad 26

2-chlor-6-methyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₃, R₄ = H,
R₆ = CH₃,
R₇ = Cl,
Y = COCH₃,
X = O)

Analogickým postupem jako v příkladu 23 se za použití sodné soli formylacetonu získá ve výtěžku 60% sloučenina uvedená v názvu, tající při 117 až 120 °C.

Příklad 27

2-thiomethyl-6-methyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₃, R₄ = H,

$R_6 = \text{CH}_3$,
 $R_7 = \text{CH}_3$,
 $Y = \text{COCH}_3$,
 $X = \text{O}$)

Analogickým postupem jako v příkladu 24 se za použití sodné soli formylacetonu získá ve výtěžku 70% sloučenina uvedená v názvu, tající při 162 až 165 °C.

Příklad 28

2-brom-6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin

($R_1, R_2, R_4 = \text{H}$,
 $R_6 = \text{CH}_3$,
 $R_7 = \text{Br}$,
 Y a $R_3 = -\text{COCH}_2\text{CH}_2-$,
 $X = \text{O}$)

Analogickým postupem jako v příkladu 22 se za použití sodné soli 1,3-cyklopentandionu získá ve výtěžku 73 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 216 až 218 °C.

Příklad 29

2-chlor-6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin

($R_1, R_2, R_4 = \text{H}$,
 $R_6 = \text{CH}_3$,
 $R_7 = \text{Cl}$,
 Y a $R_3 = -\text{COCH}_2\text{CH}_2-$,
 $X = \text{O}$)

Analogickým postupem jako v příkladu 23 se za použití sodné soli 1,3-cyklopentandionu získá ve výtěžku 65% sloučenina uvedená v názvu, tající při 230 až 232 °C.

Příklad 30

2-thiomethyl-6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin

($R_1, R_2, R_4 = \text{H}$,
 $R_6 = \text{CH}_3$,
 $R_7 = \text{SCH}_3$,
 Y a $R_3 = -\text{COCH}_2-\text{CH}_2-$,
 $X = \text{O}$)

Analogickým postupem jako v příkladu 24 se za použití sodné soli 1,3-cyklopentandionu získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 203 až 205 °C. Výtěžek činí 64 %.

Příklad 31

6-propyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin

($R_1, R_2, R_3, R_4, R_7 = \text{H}$,
 $R_6 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $Y = \text{COCH}_3$,
 $X = \text{O}$)

Analogickým postupem jako v příkladu 20 se za použití sodné soli formylacetonu získá ve výtěžku 55% sloučenina uvedená v názvu, tající při 122 až 124 °C.

Příklad 32

6-allyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin

($R_1, R_2, R_4, R_7 = \text{H}$,
 $R_3 = \text{CH}_3$,
 $R_6 = -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $Y = \text{COCH}_3$,
 $X = \text{O}$)

Analogickým postupem jako v příkladu 18 se za použití 6-allyl-8 β -tosyloxymethylergolinu získá ve výtěžku 60% sloučenina uvedená v názvu, tající při 195 až 199 °C.

Příklad 33

6-allyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin

($R_1, R_2, R_4, R_7 = \text{H}$,
 $R_6 = -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $X = \text{O}$,
 Y a $R_3 = -\text{COCH}_2\text{CH}_2-$)

Analogickým postupem jako v příkladu 32 se za použití sodné soli 1,3-cyklopentandionu získá ve výtěžku 70% sloučenina uvedená v názvu, tající při 198 až 200 °C.

Příklad 34

6-allyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin

($R_1, R_2, R_3, R_4, R_7 = \text{H}$,
 $Y = \text{COCH}_3$,
 $X = \text{O}$,
 $R_6 = -\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)

Analogickým postupem jako v příkladu 32 se za použití sodné soli formylacetonu získá ve výtěžku 50% sloučenina uvedená v názvu, tající při 118 až 120 °C.

Příklad 35

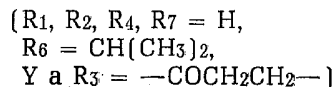
6-isopropyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin

($R_1, R_2, R_4, R_7 = \text{H}$,
 $R_3 = \text{CH}_3$,
 $R_6 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $Y = \text{COCH}_3$,
 $X = \text{O}$)

Analogickým postupem jako v příkladu 18 se za použití 6-isopropyl-8 β -tosyloxymethylergolinu získá ve výtěžku 73% sloučenina uvedená v názvu, tající při 213 až 215 °C.

Příklad 36

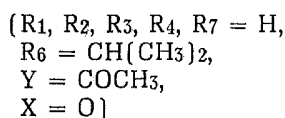
6-isopropyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxy-methyl]ergolin



Analogickým postupem jako v příkladu 35 se za použití sodné soli 1,3-cyklopentan-dionu získá ve výtěžku 65 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 129 až 132 °C.

Příklad 37

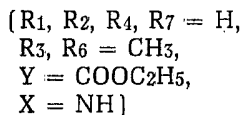
6-isopropyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxy-methyl]ergolin



Analogickým postupem jako v příkladu 35 se za použití sodné soli formylacetonu získá ve výtěžku 55 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 145 až 148 °C.

Příklad 38

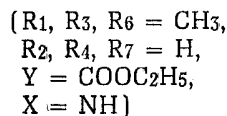
6-methyl-8-[(1-methyl-2-ethoxykarbonyl)-vinyl-1-aminomethyl]ergolin



Směs 2 g 6-methyl-8 β -tosyloxymethylergo-linu a 1 g sodné soli ethylesteru β -amino-krotonové kyseliny se ve 20 ml hexamethyl-fosfortriamidu 7 hodin zahřívá na 80 °C. Re-akční směs se vylije do vody s ledem, vy-loučená sraženina se odfiltruje a vyčistí se krystalizací z methanolu. Získá se 1,2 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 160 až 162 °C.

Příklad 39

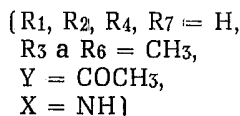
1,6-dimethyl-8-[(1-methyl-2-ethoxykar-bonyl)vinyl-1-aminomethyl]ergolin



Analogickým postupem jako v příkladu 38 se za použití 1,6-dimethyl-8 β -tosyloxy-methylergolinu namísto 6-methyl-8 β -tosyloxy-methylergolinu získá ve výtěžku 55 % slou-čenina uvedená v názvu, tající při 143 až 145 °C.

Příklad 40

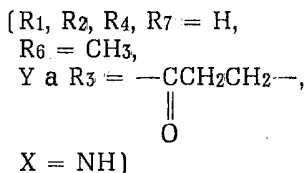
6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-aminomethyl]ergolin



Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 38, s tím, že se namísto sodné soli ethylesteru β -aminokrotonové kyseliny po-užije sodná sůl 4-amino-3-penten-2-onu. Ve výtěžku 60 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 193 až 195 °C.

Příklad 41

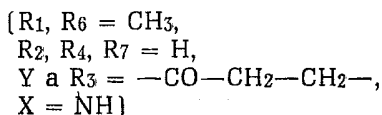
6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-amino-methyl]ergolin



Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 38, s tím, že se namísto sodné soli ethylesteru β -aminokrotonové kyseliny po-užije sodná sůl 3-amino-2-cyklopenten-1-onu. Ve výtěžku 45 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 245 až 247 °C.

Příklad 42

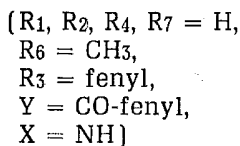
1,6-dimethyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-aminomethyl]ergolin



Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 41, s tím, že se namísto 6-methyl-8 β -tosyloxymethylergolinu použije 1,6-dime-thyl-8 β -tosyloxymethylergolin. Ve výtěžku 50 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 124 až 126 °C.

Příklad 43

6-methyl-8-[(1,3-difenyl-2-propen-1-on)-3-aminomethyl]ergolin



Analogickým postupem jako v příkladu

38 se za použití sodné soli 3-amino-1,3-difenyl-2-propen-1-onu získá ve výtěžku 45 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 145 až 147 °C.

Příklad 44

6-methyl-8-[(2-cyklohexenon)-3-amino-methyl]ergolin

(R₁, R₂, R₄, R₇ = H,
R₆ = CH₃,
Y a R₃ = —COCH₂CH₂CH₂—,
X = NH)

Analogickým postupem jako v příkladu 38 se za použití sodné soli 3-amino-2-cyklohexen-1-onu získá ve výtěžku 65 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 280 až 282 °C.

Příklad 45

6-methyl-8-[(1-acetyl-1-cyklohexen)-2-aminomethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₇ = H,
R₃ a R₄ = —CH₂CH₂CH₂CH₂—,
Y = COCH₃,
X = NH)

Analogickým postupem jako v příkladu 38 se za použití sodné soli 2-amino-1-acetyl-1-cyklohexenu získá ve výtěžku 65 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 212 až 214 °C.

Příklad 46

6-methyl-8-[(1-fenyl-3-methyl-2-propen-1-on)-3-aminomethyl]ergolin

(R₁, R₂, R₄, R₇ = H,
Y = CO-fenyl,
R₃, R₆ = CH₃,
X = NH)

Analogickým postupem jako v příkladu 38 se za použití sodné soli 3-amino-1-fenyl-3-methyl-2-propen-1-onu získá ve výtěžku 70 % sloučenina uvedená v názvu, tající při 150 až 153 °C.

Výhodnými látkami vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou:

6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,

6-methyl-8-[(2-cyklohexenon)-3-oxymethyl]ergolin,

6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,

6-methyl-8-[(1-fenyl-3-methyl-2-propen-1-on)-3-oxymethyl]ergolin,

6-methyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin,

6-methyl-8-[(1-acetyl-1-cyklohexen)-2-oxymethyl]ergolin,

6-methyl-8-[(1,3-difenyl-2-propen-1-on)-3-oxymethyl]ergolin,

6-methyl-8-[(1-methyl-2-ethoxykarbonyl)-vinyl-1-oxymethyl]ergolin,

1,6-dimethyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,

1,6-dimethyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,

1,6-dimethyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]-10-methoxyergolin,

1,6-dimethyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]-10-methoxyergolin,

6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]-10-methoxyergolin,

6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]-10-methoxyergolin,

1,6-dimethyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin,

6-methyl-8-[(1-methyl-2-kyan)vinyl-1-oxymethyl]ergolin,

1,6-dimethyl-8-[(1-methyl-2-kyan)vinyl-1-oxymethyl]ergolin,

2,6-dimethyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,

2,6-dimethyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,

6-propyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,

6-propyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,

2-brom-6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,

2-chlor-6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,

2-thiomethyl-6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,

2-brom-6-methyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin,

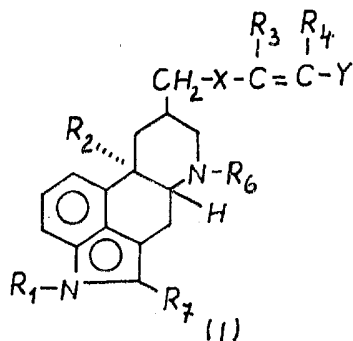
2-chlor-6-methyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin,

- 2-thiomethyl-6-methyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin,
 2-brom-6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,
 2-chlor-6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,
 2-thiomethyl-6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,
 6-propyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin,
 6-allyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,
 6-allyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,
 6-allyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin,
 6-isopropyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-oxymethyl]ergolin,
 6-isopropyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-oxymethyl]ergolin,

- 6-isopropyl-8-[(3-buten-2-on)-4-oxymethyl]ergolin,
 6-methyl-8-[(1-methyl-2-ethoxykarbonyl)-vinyl-1-aminomethyl]ergolin,
 1,6-dimethyl-8-[(1-methyl-2-ethoxykarbonyl)-vinyl-1-aminomethyl]ergolin,
 6-methyl-8-[(3-buten-2-on-4-methyl)-4-aminomethyl]ergolin,
 6-methyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-aminomethyl]ergolin,
 1,6-dimethyl-8-[(2-cyklopentenon)-3-aminomethyl]ergolin,
 6-methyl-8-[(1,3-difenyl-2-propen-1-on)-3-aminomethyl]ergolin,
 6-methyl-8-[(2-cyklohexenon)-3-aminomethyl]ergolin,
 6-methyl-8-[(1-acetyl-1-cyklohexen)-2-aminomethyl]ergolin,
 6-methyl-8-[(1-fenyl-3-methyl-2-propen-1-on)-3-aminomethyl]ergolin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů ergolinu obecného vzorce I,



ve kterém

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₂ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu,

X znamená atom kyslíku nebo síry, skupinu NH nebo NCH₃,

R₃ představuje atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₄ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, acetylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

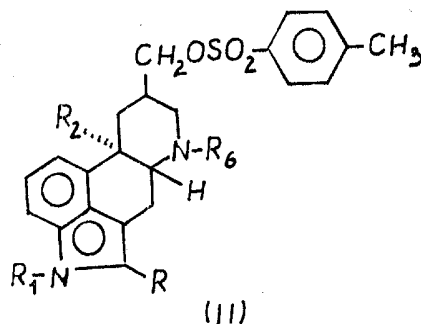
R₃ a R₄ společně tvoří tří- nebo čtyřčlenný uhlíkový řetězec,

Y představuje kyanoskupinu nebo zbytek vzorce COR₅, kde R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy

uhlíku, nebo R₅ a R₃ společně tvoří dvou- nebo tříčlenný uhlíkový řetězec,

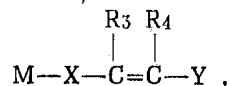
R₆ znamená uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou nebo fenylovou skupinu a

R₇ představuje atom vodíku nebo halogenu, methylovou skupinu, formylovou skupinu nebo zbytek vzorce SR₈, kde R₈ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



ve kterém

R₁, R₂, R₆ a R₇ mají shora uvedený význam, kondenzuje v hexamethylfosfortriamidu jako rozpouštědla s alkalickou solí obecného vzorce III,



ve kterém

R₃, R₄, X a Y mají shora uvedený význam a M představuje alkalický kov, a získaný produkt se popřípadě převede působením organické nebo anorganické kyseliny na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ a Y mají význam jako v bodě 1 a X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NCH₃, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců II a III, v nichž mají R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, Y a M význam jako v

bodě 1 a X má v tomto bodě uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ a Y mají význam jako v bodě 1 a X znamená skupinu NH, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny shora uvedených obecných vzorců II a III, v nichž mají R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, Y a M význam jako v bodě 1 a X má v tomto bodě uvedený význam.

4. Způsob podle bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se kondenzace provádí při teplotě 50 až 100 °C po dobu 2 až 10 hodin.