

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

223809
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/12
//A 61 K 31/475

(22) Přihlášeno 12 06 80
(21) [PV 4168-80]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 06 79
(P 29 24 102.9) a od 28 04 80
(P 30 16 691.7)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 15 09 81
(45) Vydáno 15 04 86

(72)
Autor vynálezu

HOROWSKI REINHARD dr., KEHR WOLFGANG dr., SAUER GERHARD dr.,
EDER ULRICH dr., LORENZ HANS PETER dr., ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(73)
Majitel patentu

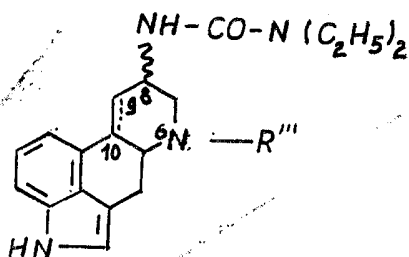
SCHERING AKTIENGESellschaft, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů (ergolinyl)-N',N'-diethylmočoviny

1

2

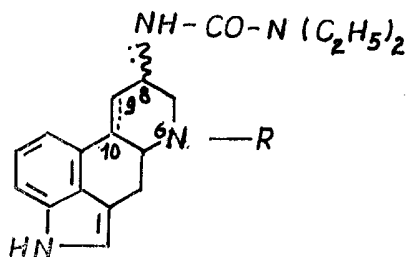
Způsob výroby derivátů (ergolinyl)-N',N'-
diethylmočoviny obecného vzorce



kde obecné symboly mají význam uvedený
v předmětu vynálezu, spočívá v tom, že se
R''' substituovaný methylester kyseliny ly-
sergové nechá reagovat při teplotě 20 až
100 °C s hydrazinem na hydrazid, poté se
převeďe kyselinou dusitou na azid, ze které-
ho se zahřátím na teplotu 70 °C až na teplo-
tu varu reakční směsi utvoří isokyanát, kte-
rý se poté nechá reagovat s diethylaminem
a popřípadě se hydrogenuje dvojná vazba
v poloze 9,10 a popřípadě se takto získané
sloučeniny převedou působením kyselin na
své soli.

Sloučeniny vyrobitelné podle vynálezu se
hodí například k zamezení laktace a léčení
parkinsonismu.

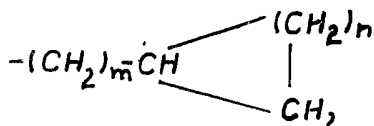
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů [ergoliny]-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce



kde

R'' znamená alkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, zbytek vzorce

$-(CH_2)_n-CH=CH_2$, $-(CH_2)_n-C\equiv CH$,
 $-(CH_2)_nCOOR'$, $-(CH_2)_n-CN$ nebo



přičemž

n znamená 1 a 2 a

m značí 0 a 1 a

R' představuje nízký alkyl až se 6 atomy uhlíku,



znamená jednoduchou CC-vazbu nebo dvojnou CC-vazbu a zbytek močoviny v poloze 8 může zaujímat polohu α nebo β , a jejich solí.

Alkylové zbytky se 2 až 6 atomy uhlíku jsou ty, které se odvozují od alifatických uhlovodíků jako například ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc. butyl, n-pentyl atd., alkylové zbytky, které jsou spojeny s atomem dusíku v poloze 6, mohou být ale také substituovány funkčními skupinami kyselin, jako R'-oxykarbonylovým zbytkem nebo karbonitrilovým zbytkem, přičemž R' znamená nízký alkyl až se 6 atomy uhlíku.

Soli sloučenin podle vynálezu jsou adiční soli s kyselinami a odvozují se od fyziologicky nezávadných kyselin.

Takovými fyziologicky nezávadnými kyselinami jsou anorganické kyseliny, jako například kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusitá nebo kyselina fosforitá nebo organické kyseliny jako například alifatické monokarboxylové a dikarboxylové

kyseliny, alkankarboxylové kyseliny, substituované fenylem, hydroxyalkankarboxylové kyseliny nebo alkandikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny nebo alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny.

Fyziologicky nezávadné soli těchto kyselin je proto například síran, dvojsíran, hydrogensíran, siřičitan, hydrogensířičitan, dusičnan, fosforečnan, monohydrogenfosforečnan, dihydrogenfosforečnan, metafosforečnan, pyrofosforečnan, chlorid, bromid, jodid, fluorid, octan, propionan, dekanoát, kaprylát, akrylát, mravenčan, isobutyrylát, kaproát, heptanoát, propiolát, malonát, jantarát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandelát, butin-1,4-dionát, hexin-1,6-dionát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, italát, tereftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, chlorbenzensulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, β -hydroxybutyrát, glykolát, malát, vitan, methansulfonan, propansulfonan, naftalen-1-sulfonan nebo naftalen-2-sulfonan.

Sloučeniny podle vynálezu mají vynikající dopaminergickou účinnost a překvapivě převyšují účinek známého lisuridhydrogenmaleátu.

Účinnost látek podle vynálezu byla určována radioimunologicky stanovením koncentrace prolaktinu v séru drobných hlodavců po i. p. aplikaci a bylo analyzováno chování pokusných zvířat. Podle pokusů Andéna aj. může se vznik stereotypních vývinů pohybů u myši a krysa jako žvýkání, hryzáni a lízání, i po ochuzení zásoby monoaminu s reserpinem (5 mg/kg i. p. 24 hodin před pokusem) spolu se zvýšením imobility, vyvolané reserpinem, vyhodnocovat přímo jako znak účinku stimulačního receptoru dopaminu (Andén, N. E., Strömbom, U. a Snesson, T. H.: Dopamine and noradrenaline receptor stimulation: reversal of reserpine-induced suppression of motor activity, Psychopharmacologia 29: 289, 1973).

Sloučeniny podle vynálezu se tedy hodí například k zamezení laktace a o léčení parkinsonismu.

V případě použití sloučenin podle vynálezu jako léčiva se tyto používají ve formě farmaceutického preparátu, který obsahuje vedle účinné látky farmaceutický organický nebo anorganický inertní nosič, vhodný pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako například vodu, želatinu, arabskou gumu, mléčný cukr, škroby, stearát hořečnatý, masť, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly atd. Farmaceutické preparáty mohou být v pevné formě, například jako tablety, dražé, čípky, kapsle nebo emulze. Tyto obsahují popřípadě navíc ještě pomocné látky jako konzervační prostředky, stabilizační prostředky, smáčedla nebo emulgátory, soli k vyvolání změny osmotického tlaku nebo pufry.

Sloučeniny podle vynálezu se vyrábějí způsobem jehož podstata spočívá v tom, že se

R^{""} substituovaný methylester kyseliny lysergové nechá reagovat při teplotě 20 až 100 °C s hydrazinem na hydrazid, poté se převede kyselinou dusitou na azid, ze kterého se zahřátím na teplotu 70 °C až na teplotu varu reakční směsí vytvoří isokyanát, který se poté nechá reagovat s diethylaminem a popřípadě se hydrogenuje dvojná vazba v poloze 9,10 a popřípadě se takto získané sloučeniny převedou působením kyselin na své soli.

Pro provádění způsobu podle vynálezu se R^{""} substituované methylestery kyseliny lysergové nechají v prvním stupni reagovat s bezvodým hydrazinem na odpovídající hydrazidy, přičemž se ale neprovede rozdělení isomerů.

Ve druhém stupni se takto získaný hydrazid převede kyselinou dusitou v azid kyseliny a vodná reakční směs se doplní puforem jako například hydrogenuhlíčanem sodným, hydrogenfosforečnanem sodným, octanem sodným, boritanem sodným nebo amoniakem a extrahuje toluenem.

Ve třetím stupni se toluenová fáze zahřeje na teploty nad teplotou místnosti, s výhodou na 70 °C až na teplotu varu reakční směsí, přičemž vznikne odpovídající isokyanát.

Ve čtvrtém reakčním stupni se takto vytvořený isokyanát nechá zreagovat při teplotě místnosti s diethylaminem, přičemž vznikne isomerní směs derivátů N',N'-diethylmočoviny, které se s výhodou rozdělí chromatograficky.

Jestliže se mají popřípadě získat sloučeniny s nasycenou vazbou v poloze 9,10, pak se prve získané sloučeniny o sobě známým způsobem hydrogenují. Vhodné metody jsou hydrogenace vodíkem v přítomnosti paládia na uhlí nebo jiných vhodných nosičích jako například vápnu, v přítomnosti platiny, například ve formě platinové černě nebo v přítomnosti niklu jako například ve formě Raneyova niklu. Potom se chromatograficky čistí, popřípadě dělí v isomery.

Takto získané sloučeniny se čistí buď jako volné báze nebo ve formě jejich adičních solí s kyselinami, které se popřípadě mohou získat reakcí s fyziologicky nezávadnou kyselinou jako například kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou benzoovou, překrystalováním a/nebo chromatograficky.

Pro tvorbu solí se získaná sloučenina rozpustí v troše methanolu a doplní koncentrovaným roztokem požadované organické kyseliny v methanolu při teplotě místnosti.

Výchozí látky pro způsob výroby podle vynálezu se, pokud nejsou známy, mohou vyrobit v analogii se známými metodami [T. Fehr aj., *Helv. Chim. Acta* **53** (1970) 2197, popřípadě J. Křepelka aj. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **42** (1977) 1209].

Neznámé výchozí látky se mohou vyrobit například podle následujícího obecného popisu práce:

1 mmol methylesteru 6-nor-lysergové kyseliny se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu, nitromethanu nebo acetonitrilu, přidá se 420 mg bezvodého uhlíčitanu draselného (3 mmol) a 1,6 mmol alkylačního činidla, například jako halogenidu R^{""}Hal a zahřívá se 1 až 8 hodin na teploty až do 50 °C. Potom se rozpouštědlo ve vakuu dokonale oddestiluje, zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu a vodná fáze se vícekrát vytřepe chloroformem. Organické fáze se promyjí vodou, usuší síranem hořečnatým a odpaří. Surový produkt představuje nejčastěji olejovitou směs 8 isomerů, která je pro následující reakci dostatečně čistá. Filtrací přes silikagel se odstraní tmavé podíly.

Následující příklady mají vysvětlit způsob podle vynálezu.

IR spektrum bylo měřeno v bromidu draselném, UV spektrum v methanolu jako roz-pouštědlo a magnetické rezonanční spektrum (NMR spektrum) bylo měřeno, pokud není jinak udáno v CDCl₃.

Příklad 1

2,9 g methylesteru 6-nor-6-ethyl-(iso-lysergové kyseliny se rozpustí ve 100 ml bezvodého hydrazinu a zahřívá se 1 hodinu na 50 °C. Potom se ochladí, zředí se 300 ml chloroformu a vytřepe se nasyceným roztokem kuchyňské soli. Organická fáze se usuší a odpaří. Získá se 3,1 g isomerního hydrazidu 6-nor-6-ethyl-(iso-lysergové kyseliny, která se bez zpracování rozpustí v 50 ml 0,2 N kyseliny chlorovodíkové, za chlazení ledem se doplní 10 ml 1 N roztoku dusitanu sodného a 55 ml 0,2 N kyseliny chlorovodíkové. Asi po 5 minutách se směs rozdělí mezi toluen a roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, vodná fáze se vytřepe dalším toluenem a usuší síranem sodným. Potom se toluenová fáze 15 minut zahřívá na 80 °C a při teplotě místnosti se míchá 1 hodinu s 10 ml destilovaného diethylaminu. Po odpaření zbyde 3,8 g isomerní 3-(9,10-didehydro-6-ethyl-8-ergoliny)-1,1-diethylmočoviny.

Pro dělení směsi isomerů se chromatografuje na silikagelu s gradientem methanolu a chloroformu a získá se 1,2 g rychleji se eluující složky sloučeniny 3-(9,10-didehydro-6-ethyl-8 α -ergoliny)-1,1-diethylmočoviny, s konfigurací 8 α .

IR:

3250, 1638, 1505 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\max}$

219 (15 700), 225 (15 700), 241 (14 800), 310 (6 150) nm.

NMR: δ

1,11 (t, J = 7 Hz, 9H), 6,51 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 8,52 (s, 1H).

Tato se rozpustí v troše methanolu a doplní koncentrovaným roztokem 0,6 g kyseliny maleinové v methanolu při teplotě místnosti. Izoluje se 1,4 g krystalického hydrogenmaleátu 3-(9,10-didehydro-6-ethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny.

Složka, eluující se pomaleji při chromatografii (1,1 g surového produktu sloučeniny 3-(9,10-didehydro-6-ethyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny, s konfigurací 8 β).

IR:

3240, 1625, 1510 cm^{-1} .

UV: λ_{max}

241 (14 200), 310 (6 150) nm.

NMR: δ

6,30 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 8,36 (s, 1H)

se rovněž rozpustí v troše methanolu, doplní koncentrovaným roztokem kyseliny maleinové a krystaluje. Získá se 1,0 g hydrogenmaleátu 3-(9,10-didehydro-6-ethyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny.

Příklad 2

Ze 3,1 g methylesteru 6-nor-6-n-propyl-(iso)-lysergové kyseliny se získá při jednodinovém stání při teplotě místnosti ve 100 mililitrech bezvodého hydrazinhydrátu po jedné hodině a po zpracování způsobem popsaným v příkladě 1 3,2 g isomerního hydrazidu 6-nor-6-n-propyl-(iso)-lysergové kyseliny, který se nechá zreagovat způsobem, popsaným v pokuse 1 a zpracuje se, přičemž se získá 3,2 g isomerní 3-(9,10-didehydro-6-n-propyl-8-ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny.

Tato isomerní směs se chromatografuje methanolem a chloroformem na silikagelu, přičemž opět rychleji se eluující podíly obsahují 8 α -sloučeninu 3-(9,10-didehydro-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovinu.

IR:

3420, 1630, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}

216 (17 900), 240 (16 900), 310 (7 140) nm.

NMR: δ

6,54 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

Tato se rozpustí v troše methanolu, doplní roztokem 0,5 g kyseliny L-vinné a při 0 °C krystaluje. Získá se 1,2 g vlnanu 3-(9,10-didehydro-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-močoviny.

Pomaleji se eluující podíl, který představuje 3-(9,10-didehydro-6-n-propyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se rovněž převede 0,5 g kyseliny L-vinné v methanolickém roztoku ve vlnan 3-(9,10-didehydro-6-n-propyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny.

IR:

1614, 1525 cm^{-1} .

NMR: (d-MeOH) δ

4,02 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,03 (m, 1H).

Příklad 3

Stejným způsobem, jako bylo popsáno v příkladě 1, se získá z 310 mg methylesteru 6-nor-6-isopropyl-(iso)-lysergové kyseliny požadovaný isomerní hydrazid 6-nor-6-isopropyl-(iso)-lysergové kyseliny ve výtěžku 290 miligramů, který se nechá zreagovat a zpracovává se tak jak bylo popsáno v příkladu 1, přičemž se použije 1/10 reagentů, uvedených v příkladu 1. Surový produkt 355 mg 3-(9,10-didehydro-6-isopropyl-8-ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se dělí preparativní chromatografií na tenké vrstvě.

Rychleji se eluující podíl (98 mg) se nechá krystalovat s kyselinou maleinovou na hydrogenmaleát 3-(9,10-didehydro-6-isopropyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny.

Pomaleji se eluující látka, která představuje 3-(9,10-didehydro-6-isopropyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočovinu, se nechá krystalovat s kyselinou methansulfonovou na methansulfonát 3-(9,10-didehydro-6-isopropyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny.

Příklad 4

324 mg methylesteru 6-nor-6-n-butyl-(iso)-lysergové kyseliny se nechá zreagovat způsobem popsaným v příkladu 3 na směs isomerů hydrazidů a získá se výtěžek 330 mg: hydrazidu 6-nor-6-n-butyl-(iso)-lysergové kyseliny v surovém stavu, který se, jak bylo popsáno v příkladu 3, převede se směs 3-(9,10-didehydro-6-n-butyl-8-ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny a rozdělí chromatograficky. S 8,50 mg kyseliny maleinové se získá z rychleji se eluující složky, která představuje 3-(9,10-didehydro-6-n-butyl-8 α -ergolinyl)-1,1-močovinu.

IR:

3250, 1650, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}

241 (17 100), 310 (7 130) nm.

NMR: δ

1,08 (t, J = 7Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7Hz, 3H), 6,58 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,28 (s, 1H).

103 mg hydrogenmaleátu 3-(9,10-didehydro-6-n-butyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny.

Pomaleji se eluující složka chromatografie, která představuje 3-(9,10-didehydro-6-n-butyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočovinu.

IR:

3270, 1660, 1505 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\max}$
219 (21 300), 225 (21 200), 241 (19 500),
310 (8 390) nm.

NMR: δ
6,36 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,20 (s, 1H),

poskytne s kyselinou vinnou v methanolu 120 mg vlnanu 3-(9,10-didehydro-6-n-butyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny.

Příklad 5

1,0 g 3-(9,10-didehydro-6-ethyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se rozpustí ve 20 ml methanolu, přidá se 100 mg paládia na uhlí a hydrogenuje se při teplotě místnosti a normálním tlaku až do pohlčení vypočítaného množství vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, zahustí se a až do znatelně kyselé reakce se přidává 2 N kyselina fosforečná: Po překrystalování z methanolu se získá 0,9 g fosforečnanu 3-(6-ethyl-8 β -ergolin-I-yl)-1,1-močoviny.

IR:
1620 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\max}$
225 (27 000), 285 (6 200) nm.

Příklad 6

1,0 g 3-(9,10-didehydro-6-ethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se rozpustí ve 30 mililitrech methanolu, doplní asi 1 g Raneyova niklu a hydrogenuje při teplotě místnosti a tlaku vodíku 3,5 MPa. Katalyzátor se odfiltruje, zahustí se a získá se po chromatografii surového produktu na silikagelu s gradienty chloroformu a methanolu 0,5 g 3-(6-ethyl-8 α -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny, která se převede kyselinou fosforečnou v krystalickou sůl. Po překrystalování z methanolu se získá 0,4 g fosforečnanu 3-(6-ethyl-8 α -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny.

IR:
1620 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\max}$
223 (28 000), 281 (6 100), 292 (5 450) nm.

Příklad 7

Jak bylo popsáno v příkladu 5, hydrogenuje se 1,0 g 3-(9,10-didehydro-6-n-propyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny v dioxanu a zpracuje se, přičemž se po reakci s kyselinou vinnou izoluje 0,8 g vlnanu 3-(6-n-propyl-8 β -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny.

IR:
1620 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\max}$
225 (27 000), 285 (6 200) nm.

Příklad 8

Jak bylo popsáno v příkladu 6, hydrogenuje se a zpracuje 2,0 g 3-(9,10-didehydro-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny a izoluje se jako sůl kyseliny fosforečné. Získá se 0,8 g fosforečnanu 3-(6-propyl-8 α -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny. S kyselinou vinnou se získá odpovídající vlnan, vlnan 3-(6-n-propyl-8 α -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny.

IR:
1620 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\max}$
223 (28 900), 281 (6 400), 292 (5 390) nm.

NMR: (d-Py): δ
0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7 Hz, 6H), 5,41 (m, 1H), 11,55 (s, 1H).

Příklad 9

1,0 g 3-(9,10-didehydro-6-isopropyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se hydrogenuje způsobem, popsaným v příkladu 5 a získá se s kyselinou maleinovou hydrogenmaleinát 3-(6-isopropyl-8 β -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny ve výtěžku 0,8 g.

Příklad 10

Hydrogenace 1,5 g 3-(9,10-didehydro-6-isopropyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny, jak byla popsána v příkladu 6, poskytne po chromatografii 3-(6-isopropyl-8 α -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočovinu, a po krystalizaci s kyselinou fosforečnou se získá 0,5 g fosforečnanu 3-(6-isopropyl-8 α -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny.

Příklad 11

0,5 g 3-(9,10-didehydro-6-n-butyl-8 β -ergolinyl)-1,1-didehydro-6-n-butyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se hydrogenuje a krystaluje jak bylo popsáno v příkladu 5. Výtěžek 0,5 g fosforečnanu 3-(6-n-butyl-8 β -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny.

IR:
1625 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\max}$
225 (26 500), 286 (6 100) nm.

Příklad 12

Jak bylo popsáno v příkladu 6, hydrogenuje se a krystaluje 1,5 g 3-(9,10-didehydro-6-n-butyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny, přičemž se získá 0,6 g fosforečnanu 3-(6-n-butyl-8 α -ergolin-I-yl)-1,1-diethylmočoviny.

IR:
1620 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\max}$
223 (28 000), 280 (6 200), 292 (5 400) nm.

Příklad 13

Sloučeniny se vyrobí podle následujícího obecného předpisu:

10 mmol methylesteru N⁶-alkyllysergové kyseliny (směsi isomerů, použitého jako výchozí materiál se rozpustí ve 100 ml bezvodého hydrazinu a zahřívá 16 hodin na 50 °C. Potom se ochladí, zředí se 300 ml chloroformu a vytřepe se nasyceným roztokem kuchyňské soli. Organická fáze se usuší a odpaří. Takto získaný hydrazid je směs isomerů a použije se v následujícím stupni bez čištění.

1 g hydrazidu se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, doplní za chlazení ledem 12 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a po 10 minutách míchání se přidá 3,6 ml 1 M roztoku dusitanu sodného a 7,2 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a míchá se dalších 10 minut v ledové lázni. Převrství se 100 ml toluenu za silného míchání se přikape 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se vytřepe dvakrát 50 ml toluenu, všechny organické fáze se usuší, spojí a zahřívají 15 minut pod argonem v lázni 100 °C teplé. Potom se roztok ochladí na teplotu místnosti, doplní 3 ml diethylaminu a míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti. Po odpaření se získá isomerní 3-[9,10-didehydro-6-alkyl-8-ergolinyl]-1,1-diethylmočovina. Za účelem dělení se směs isomerů chromatografuje na silikagelu s gradientem methanolu a tetraclormethanu, rychleji se eluující složka je sloučenina 8 α — a pomaleji se eluující sloučenina je 8 β .

Jednotlivě byly vyrobeny:

3-[9,10-didehydro-6-(2-propen-1-yl)-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 52 procent teorie.

IR:
3300, 1630, 1505 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\max}$
216 (17 000), 241 (15 100), 310 (6 900) nm.

NMR: δ
6,55 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,20 (s, 1H) a

3-[9,10-didehydro-6-(2-propen-1-yl)-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 15 % teorie.

IR:
3300, 1625, 1505 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\max}$
241 (16 500), 310 (6 500) nm.

NMR: δ
6,43 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 8,05 (s, 1H)

z methylesteru 9,10-didehydro-6-(2-propen-1-yl)-ergolin-8-karboxylové kyseliny

IR:
3405, 1730-1.

NMR: δ
3,78 (s, 3H), popřípadě 3,85 (s, 3H),
6,61 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 8,07 (s, 1 H).

3-[9,10-didehydro-6-(2-propin-1-yl)-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 48 %.

IR:
3250, 1638, 1505 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\max}$
240 (14 000), 310 (5 900) nm.

NMR: δ
6,50 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,10 s, 1H) a
3-[9,10-didehydro-6-(2-propin-1-yl)-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 15 %

IR:
3250, 1650, 1510 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\max}$
219 (21 000), 225 (20 800), 241 (18 800),
310 (8 100) nm

z methylesteru 9,10-didehydro-6-(2-propin-1-yl)-ergolin-8-karboxylové kyseliny

IR:
3410, 1725 cm⁻¹.

NMR: δ
3,73 (s, 3H), popřípadě 3,81 (s, 3H),
6,57 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,98 (m, 1H),

ethylester 3-[9,10-didehydro 8 α -(3,3-diethylureido)-6-ergolin]-propionové kyseliny, výtěžek: 36 %.

IR:
3290, 1655, 1505 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\max}$
24 (18 000), 310 (7 500) nm a

ethylester 3-[9,10-didehydro-8 β -(3,3-diethylureido)-6-ergolin]-propionvé kyseliny, výtěžek: 15 %.

IR:
3270, 1650, 1510 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\max}$
241 (16 900), 310 (6 000) nm

z etylesteru 3-[9,10-didehydro-8-methoxykarbonyl-6-ergolin]-propionové kyseliny

IR:
3405, 1730 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
222 (20 600), 309 (6 700) nm.

NMR: δ
1,33 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 3,75 (s, 3H),
popřípadě 3,82 (s, 3H), 6,57 (m, 1H),
6,92 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

ethylester 3-[8 α -(3,3-diethylureido)-6-ergo-
lin]-propionové kyseliny, výtěžek: 45 %.

IR:
1625 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
225 (26 500), 281 (5 500), 290 (5 200) nm.

NMR: δ
6,92 (m, 1H), 8,30 (s, 1H) a

ethylester 3-[8 β -(3,3-diethylureido)-6-ergo-
lin]-propionové kyseliny, výtěžek: 72%.

IR:
3300, 1630 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
224 (25 000), 285 (5 800) nm,

3-[9,10-didehydro-8 α -(3,3-diethylureido)-
-6-ergolin]-propionitril, výtěžek: 43 %.

IR:
3420, 2245, 1630, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
220 (21 000), 307 (7 100) nm.

NMR: δ
6,54 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 8,10 (s, 1H) a

3-[9,10-didehydro-8 β -(3,3-diethylureido)-
-6-ergolin]-propionitril, výtěžek: 19 %.

IR:
3400, 2250, 1640, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
223 (20 100), 310 (7 000) nm

z methylesteru 6-(2-kyanethyl)-9,10-didehyd-
roergolin-8-karboxylové kyseliny.

IR:
3410, 2250, 1730 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
223 (22 000), 307 (7 350) nm.

NMR: δ
3,72 (s, 3H) popřípadě 3,80 (s, 3H),
6,51 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,95 (s, 1H).

3-(6-cyklopropyl-9,10-didehydro-8 α -ergoli-
nyl)-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 35 %.

IR:
3250, 1635, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
218 (18 300), 241 (16 900), 310 (6 500) nm a

3-(6-cyklopropyl-9,10-didehydro-8 β -ergoli-
nyl)-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 18 %.

IR:
3250, 1630, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
242 (17 000), 310 (6 300) nm

z methylesteru 6-cyklopropyl-9,10-didehydro-
ergolin-8-karboxylové kyseliny.

IR:
3400, 1735 $^{-1}$.

UV: λ_{max}
225 (20 500), 230 (19 100), 310 (7 900) nm.

NMR: δ
3,79 (s, 3H), 6,55 (m, 1H), 6,90 (m, 1H),
8,10 (s, 1H).

3-[(6-cyklopropyl)-8 α -ergonyl]-1,1-diethyl-
močovina, výtěžek: 40 %.

IR:
3350, 1620 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
224 (26 000), 281 (6 200), 292 (5 200) nm a

3-(6-cyklopropyl-8 β -ergolinyl)-1,1-diethyl-
močovina, výtěžek: 68 %.

IR:
3300, 1615 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
225 (27 000), 283 (5 800), 295 (5 100).

3-(6-cyklobutyl-9,10-didehydro-8 α -ergoli-
nyl)-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 39 %.

IR:
3350, 1640, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
219 (19 400), 241 (17 000), 310 (7 050) nm a

3-(6-cyklobutyl-9,10-didehydro-8 β -ergoli-
nyl)-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 13 %.

IR:
3250, 1640, 1510 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
241 (14 300), 310 (6 150) nm

z methylesteru 6-cyklobutyl-9,10-didehydro-ergolin-8-karboxylové kyseliny.

IR:
3300, 1740 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
227 (21 000), 240 (17 300), 310 (6 900) nm.

NMR: δ
3,70 (s, 3H), popřípadě 3,78 (s, 3H),
6,57 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

3-[6-cyklopropylmethyl]-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina, výtěžek: 40 %.

IR:
3220, 1630, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
216 (17 800), 240 (16 900), 310 (7 040) nm

a 3-[6-cyklopropylmethyl]-9,10-didehydro-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina.

IR:
3280, 1630, 1505 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
219 (21 200), 225 (21 100), 241 (19 500),
310 (8 100) nm

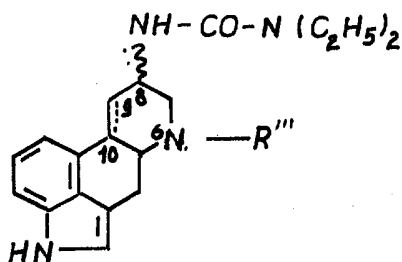
z methylesteru 6-[cyklopropylmethyl]-9,10-didehydroergolin-8-karboxylové kyseliny.

IR:
3270, 1740 cm^{-1} .

UV: λ_{max}
226 (19 500), 240 (17 100), 310 (7 050) nm.

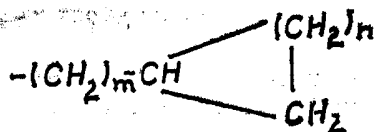
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů [ergolinyl]-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce



kde
R''' znamená alkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku, zbytek vzorce

-(CH₂)_n-CH-CH₂, -(CH₂)_n-C≡CH,
-(CH₂)_n-COOR', -(CH₂)_n-CN nebo

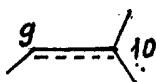


příčemž

n znamená 1 a 2 a

m značí 0 a 1 a

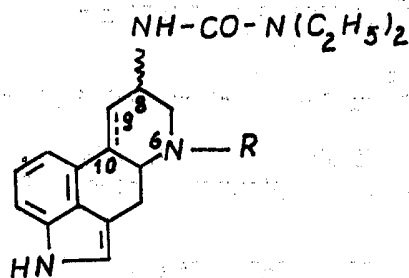
R' představuje nízký alkyl až se 6 atomy uhlíku,



znamená jednoduchou CC-vazbu nebo dvojnou CC-vazbu a zbytek močoviny v poloze 8 může zaujímat polohu α nebo β , a jejich solí, vyznačující se tím, že se R''' substituovaný

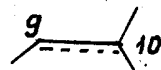
methylester kyseliny lysergové nechá reagovat při teplotě 20 až 100 °C s hydrazinem na hydrazid, poté se převede kyselinou dusitou na azid, ze kterého se zahřátím na teplotu 70 °C až teplotu varu reakční směsi vytvoří isokyanát, který se poté nechá reagovat s diethylaminem a popřípadě se hydrogenuje dvojná vazba v poloze 9,10 a popřípadě se takto získané sloučeniny převedou působením kyselin na své soli.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu [ergolinyl]-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce



kde

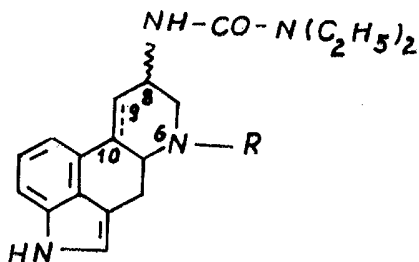
R znamená alkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku,



znamená jednoduchou CC-vazbu nebo dvojnou CC-vazbu a zbytek močoviny v poloze 8 může zaujímat polohu α nebo β , a jejich solí, vyznačující se tím, že se R substituovaný methylester kyseliny lysergové nechá reagovat za teploty 20 až 100 °C s hydrazinem na hydrazid, poté se převede kyselinou dusitou, která nascentně vzniká z dusitanu sod-

ného a kyseliny chlorovodíkové, za chlazení ledem na azid, z něhož se zahřátím na teplotu 70 °C až teplotu varu reakční směsi utvoří isokyanát, který se poté nechá reagovat s diethyaminem při teplotě místnosti a popřípadě se hydrogenuje dvojná vazba v poloze 9,10 v přítomnosti paládía na uhlí vodíkem za normálního tlaku a popřípadě se takto získané sloučeniny převedou působením kyselin na své soli.

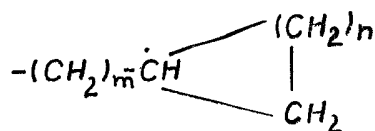
3. Způsob podle bodu 1, pro výrobu derivátů (ergolinyl)-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce



kde

R znamená zbytek vzorce

$-(CH_2)_n-CH=CH_2$, $-(CH_2)_n-C\equiv CH$,
 $-(CH_2)_n-COOR'$, $-(CH_2)_n-CN$ nebo

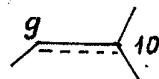


přičemž

n znamená 1 a 2 a

m značí 0 a 1 a

R' představuje nízký alkyl až se 6 atomy uhlíku,



má výše uvedený význam, zbytek močoviny v poloze 8 může zaujímat polohu α nebo β , a jejich solí, vyznačující se tím, že se R substituovaný methylester kyseliny lysergové nechá reagovat za teploty 20 až 100 °C s hydrazinem na hydrazid, poté se převede kyselinou dusitou, která nescitně vzniká z dusitanu sodného a kyseliny chlorovodíkové, za chlazení ledem na azid, ze kterého se zahřátím na teplotu mezi 70 °C a teplotou varu reakční směsi utvoří isokyanát, který se poté nechá reagovat s diethyaminem při teplotě místnosti a popřípadě se hydrogenuje dvojná vazba v poloze 9,10 v přítomnosti paládía na uhlí vodíkem za normálního tlaku a popřípadě se takto získané sloučeniny převedou působením kyselin na své soli.