ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257795
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 457/12
//A 61 K 31/48

(22) Přihlášeno 04 08 86
(21) (PV 5826-86.Z)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 08 85
(P 35 28 584.2)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 17 09 87

(45) Vydáno 15 12 88

(72)
Autor vynálezu BIERE HELMUT dr., SAUER GERHARD dr., WACHTEL HELMUT dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73)
Majitel patentu SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby nových derivátů 1-alkylergolinylthiomočovin

1

Způsob výroby nových derivátů 1-alkylergolinylthiomočovin obecného vzorce I, ve kterém symboly R^1, R^2, R^3, R^4 a

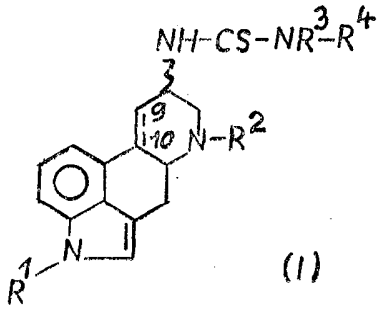
$C_9 = = = = C_{10}$

mají definovaný význam, jakož i jejich adičních solí s kyselinami spočívá v tom, že se derivát ergolinylmočoviny obecného vzorce II, ve kterém symboly R^1, R^2, R^3, R^4 a

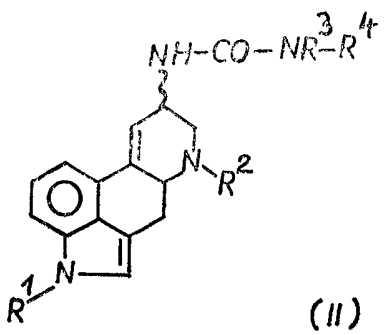
$C = = = = C$

mají výše uvedený význam, nechá reagovat s oxychloridem fosforečným $POCl_3$ a xanthogenátem alkalického kovu, a vzniklé sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou ve své adiční soli s kyselinami. Tyto sloučeniny mají centrální blokující účinek na alfa$_2$-receptory a lze jich proto použít jako léčiv.

2



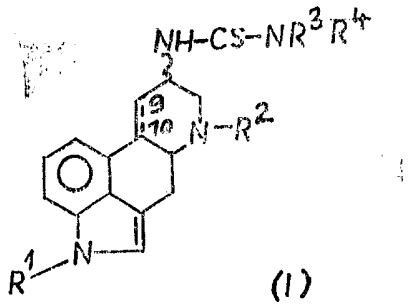
(I)



(II)

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1-alkylergolinylthiomočovin jakož i jejich adičních solí s kyselinami. Tyto sloučeniny mají centrální blokující účinek na α_2-receptory a lze jich proto použít jako léčiv.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu lze znázornit obecným vzorcem I



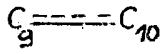
(I)

ve kterém

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a



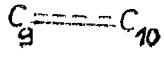
znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu mezi uhlíky,

přičemž když R^3 a R^4 znamenají ethylové skupiny, má R^1 nebo R^2 jiný význam než methylová skupina.

Alkylová skupina R^1 s 1 až 6 atomy uhlíku se odvozuje od alifatických uhlovodíků s přímým řetězcem nebo od alifatických cyklických uhlovodíků. Jako příklady této skupiny lze jmenovat methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, cyklopropylovou, n-butylovou, terc.butylovou, isobutylovou, sek.butylovou, cyklobutylovou, n-pentylovou, cyklopentylovou, hexylovou, cyklohexylovou a pod. skupinu. Výhodnými jsou výše uvedené alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku.

Jako alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolů R^2, R^3 a R^4 je možno například uvést methylovou, ethylovou, isopropylovou, n-propylovou, butylovou, isobutylovou, terc.butylovou a sek.butylovou skupinu, přičemž výhodnými skupinami pro R^3 a R^4 jsou alkylové skupiny s 1 a 2 atomy uhlíku.

Znamená-li



jednoduchou vazbu, je atom vodíku v poloze 10 vázán v poloze α. Substituent v poloze 8 může být v poloze α nebo β.

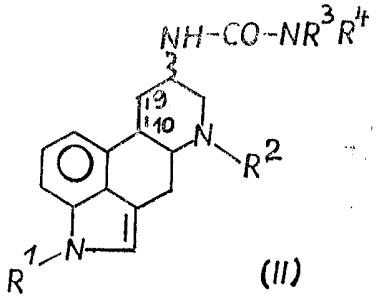
Soli sloučenin obecného vzorce I jsou adičními solemi s kyselinami a odvozují se od obvykle používaných kyselin. Takovými kyselinami jsou například anorganické kyseliny, jako je
kyselina chlorovodíková,
kyselina dusičná,
kyselina fosforečná,
kyselina sírová,
kyselina bromovodíková,
kyselina jodovodíková,
kyselina dusitá nebo
kyselina fosforitá,
nebo organické kyseliny, jako jsou například alifatické mono- či dikarboxylové kyseliny, fenylem substituované alkankarboxylové kyseliny, hydroxyalkankarboxylové kyseliny nebo alkandikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny nebo alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny. Fyziologicky nezávadné soli těchto kyselin jsou tedy například
síran,
pyrosíran,
hydrogensíran,
siřičitan,
hydrogensiřičitan,
dusičnan,
fosforečnan,
monohydrogenfosforečnan,
dihydrogenfosforečnan,
metafosforečnan,
pyrofosforečnan,
chlorid,
bromid,
jodid,
fluorid,
acetát,
propionát,
dekanoát,
kaprylát,
akrylát,
formiát,
isobutyrát,
kaproát,
heptanoát,
propiolát,
malonát,
sukcinát,
suberát,
sebakát,
fumarát,
maleát,
mandelát,
butin-1,4-dioát,
hexin-1,6-dioát,
benzoát,
chlorbenzoát,
methylbenzoát,
dinitrobenzoát,
hydroxybenzoát,
methoxybenzoát,
ftalát,

tereftalát,
benzensulfonát,
toluensulfonát,
chlorbenzensulfonát,
xylensulfonát,
fenylacetát,
fenylpropionát,
fenylbutyrát,
citrát,
laktát,
β-hydroxybutyrát,
glykolát,
malát,
tartrát,
methansulfonát,
propansulfonát,
naftalen-1-sulfonát nebo
naftalen-2-sulfonát.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají v porovnání s deriváty ergolinylmočovin a ergolinylthiomočovin, nealkylovanými v poloze 1, obzvláště výrazný centrální blokující účinek na α_2-receptory. Látky s takovouto účinností jsou obzvláště cenné pro léčení psychických poruch v depresivní oblasti, poněvadž po centrálním blokování α_2-receptorů dochází ke zvýšenému uvolňování noradrenalinu v mozku s následným antidepresivním therapeutickým účinkem.

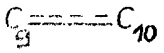
Centrální blokáda α_2-receptorů sloučeninami vyrobenými způsobem podle vynálezu byla prokázána interakčním testem s agonistou α_2-receptorů clonidinem na myších po jednorázové intraperitoneální předběžné aplikaci (odstranění hypothermie, vyvolané intraperitoneální aplikací 0,1 mg . kg^{-1} clonidinu). Samečkům myší NMRI byly v různých dávkách aplikovány srovnávací sloučeniny resp. 1-alkylované 8-ergolinthiomočoviny, které samy neovlivňují thermoregulaci pokusných zvířat, resp. nosičové prostředí. Po uplynutí 30 minut od aplikování těchto látek obdržela všechna pokusná zvířata intraperitoneálně clonidin v dávce 0,1 mg . kg^{-1}. 60 minut po aplikaci zkoušené látky popř. nosičového prostředí (tj. 30 minut po aplikaci clonidinu) byla pomocí thermosondy změřena rektální teplota. Zatímco u myší, kterým bylo předem aplikováno nosičové prostředí, došlo k hypothermii, byl u zvířat, kterým byly předem aplikovány ergolinthiomočoviny substituované v poloze 1, zrušen v závislosti na dávkách účinek clonidinu projevující se snížením tělesné teploty.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se derivát ergolinmočoviny obecného vzorce II



(II)

ve kterém
R^1, R^2, R^3, R^4 a



mají výše uvedený význam,
nechá reagovat s oxychloridem fosforečným $POCl_3$ a xanthogenátem alkalického kovu, načež se popřípadě vzniklé sloučeniny přemění v adiční soli s kyselinami.

Převedení derivátů močoviny v příslušné thiony se provádí reakcí s chloračním činidlem, jako je například oxychlorid fosforečný, a následnou reakcí se síru obsahujícími nukleofily, jako jsou například xanthogenáty alkalických kovů.

Reakce se provádí v inertních rozpouštědlech, například etherech, jako je diethylether, diisopropylether, nebo v chlorovaných uhlovodících, jako je dichlormethan, dichlorethan, v ketonech, acetonitrilu apod. při teplotě v rozmezí od —20 °C do teploty místnosti.

Reakční doba činí 1 až 5 hodin. Zpravidla se pracuje v atmosféře inertního plynu, jako je například dusík a argon.

K získání solí se takto vzniklé sloučeniny obecného vzorce I rozpustí v malém množství methanolu nebo methylenchloridu a nechají reagovat při teplotě místnosti s koncentrovaným roztokem požadované kyseliny v methanolu.

K použití sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu jako léčiv se tyto sloučeniny zpracují do podoby farmaceutického prostředku, který kromě účinné látky obsahuje farmaceutické organické nebo anorganické inertní nosičové materiály, vhodné pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, želatina, arabská gu-

ma, mléčný cukr, škrob, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly atd. Vyrobené farmaceutické prostředky mohou mít podobu tuhých látek, například tablety, dražé, čípky, tobolky, nebo mohou být kapalné, jako například roztoky, suspenze nebo emulze. Popřípadě ještě obsahují též pomocné látky, jako jsou konzervační činidla, stabilizační činidla, smáčedla nebo emulgátory, soli pro změnu osmotického tlaku nebo pufry.

Dále uvedené příklady způsob podle vynálezu blíže objasňují.

Příprava výchozích látek je buď známá nebo je možno ji provádět známými postupy.

Jako příklad je níže uvedena N^1-alkylace k získání 1,1-diethyl-3-[1,6-di-(n)-propyl-8α--ergolinyl]-močoviny.

2 g 1,1-diethyl-3-[6-n-(n)-propyl-8α-ergolinyl]-močoviny, 2,7 g práškovaného hydroxidu draselného, 217 mg tetrabutylamoniumhydrogensíranu a 5,5 ml n-propyljodidu se při teplotě místnosti míchá 5 hodin ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu v dusíkové atmosféře. Po přidání 50 ml vody se reakční směs extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje a vysuší. Získá se 1,8 g (výtěžek 80 % teorie) v záhlaví uvedené sloučeniny v podobě olejovité kapaliny.

$[\alpha]_D = +2{,}6°$,
(c = 0,5 $CHCl_3$)

Příklad 1

1,1-diethyl-3-(1-ethyl-9,10-didehydro-6--methyl-8α-ergolinyl)-thiomočovina

Roztok 0,85 g oxychloridu fosforečného v 6 ml dichlormethanu se ochladí na teplotu —20 °C, načež se k němu v dusíkové atmosféře přidá 660 mg 1,1-diethyl-3-(1-ethyl--9,10-didehydro-6-methyl-8α-ergolinyl)-močoviny. Reakční směs se míchá 5 hodin při teplotě —20 °C, pak přes noc při teplotě místnosti. Po oddestilování dichlormethanu a nadbytku oxychloridu fosforečného se zbytek rozmíchá za nepřístupu vlhkosti s bezvodým diethyletherem, ochladí a vykrystalizovaná látka se odsaje. Po suspendování v 5 ml bezvodého acetonitrilu se suspenze ochladí na teplotu —10 °C, přidá se 0,9 g methylxanthogenátu draselného a směs se za nepřístupu vlhkosti míchá nejprve 2 hodiny při teplotě —10 °C, pak další 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se oddestiluje acetonitril, ke zbytku se přidá roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát, organická fáze se oddělí a zbytek se chromatografuje na silikagelu.

Výtěžek:
480 mg (70 % teorie),
teplota tání 108 °C (dichlormethan/pentan).

$[\alpha]_D = +354°$,
(c = 0,5, $CHCl_3$)

Příklad 2

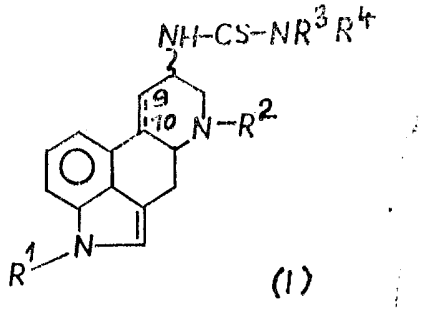
1,1-diethyl-3-[1,6-di-(n)-propyl-8α-ergolinyl]-thiomočovina

Postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 1 se připraví v záhlaví uvedená sloučenina z 1,1,-diethyl-3-[1,6-di-(n)-propyl-8α-ergolinyl]-močoviny.

$[\alpha]_D = +39°$,
(c = 0,5, $CHCl_3$)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů 1-alkylergolinylthiomočovin obecného vzorce I



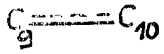
(I)

ve kterém

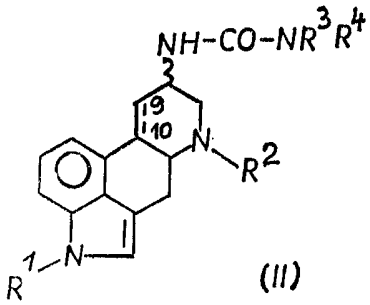
R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

každý ze symbolů R^2 a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a



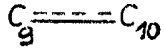
znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu mezi uhlíky,
přičemž když R^3 a R^4 znamenají ethylové skupiny, má R^1 nebo R^2 jiný význam než methylová skupina, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že že derivát ergolinylmočoviny obecného vzorce II



(II)

ve kterém

R^1, R^2, R^3, R^4 a



mají výše uvedený význam,
nechá reagovat s oxychloridem fosforečným $POCl_3$ a xanthogenátem alkalického kovu, a vzniklé sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou ve své adiční soli s kyselinami.