



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221828

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/02//
A 61 K 31/59

- (22) Přihlášeno 31 03 81
(21) (PV 2388-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 03 04 80
(80 11234) Velká Británie
(40) Zveřejněno 15 09 82
(45) Vydáno 15 07 85

(72) Autor vynálezu

SALVATI PATRICIA, CARAVAGGI ANNA MARIA, TEMPERILLI ALDEMIO,
BOSISIO CEFMANO, MILÁN, SAPINI OSVALDO, VARESE,
di SALLE ENRICO, MILÁN (Itálie)

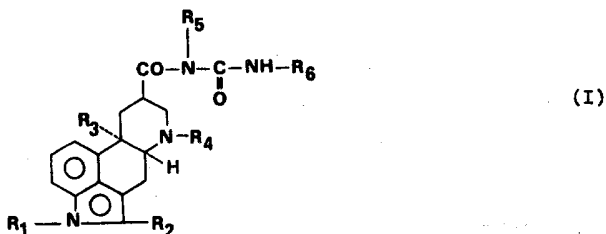
(73) Majitel patentu

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

(54) Způsob výroby nových ergolinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových ergolinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

- R_1 znamená atom vodíku nebo metylovou skupinu,
 R_2 představuje atom vodíku, atom halogenu, metylovou skupinu, formylovou skupinu nebo skupinu vzorce $S-R_7$ nebo $SO-R_7$, kde R_7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,
 R_3 znamená atom vodíku nebo metoxyskupinu,
 R_4 představuje uhlovodíkový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenetylou skupinu a
 R_5 a R_6 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklohexylovou skupinu nebo (N-dimethyl)aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části s tím, že oba symboly R_5 a R_6 neznamenaají současně shora definovanou N-(dimethyl)-aminoalkylovou skupinu,

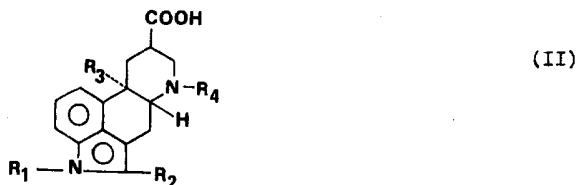
a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami.

Používaným výrazem "halogen" se označuje s výhodou chlor a brom, ale také fluor.

Uhlovodíkový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R_4 zahrnuje příslušné alkylové, cykloalkylové a nenasycené (jak etylenicky tak acetylenicky) skupiny. Jako příklady těchto zbytků se hodí skupina metylová, etylová, n-propylová, isopropylová, butylová, terc.butylová, isobutylová, cyklopropylová, metylcyklopropylová, vinylová, allylová a propargylová.

Symbol n ve zbytcích ve významu symbolů R_5 a R_6 má s výhodou hodnotu 1, 2, 3 nebo 4.

Způsob výroby ergolinových derivátů obecného vzorce I podle vynálezu se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam,
nechá reagovat s karbodiimidem obecného vzorce III



ve kterém

R_5 a R_6 mají shora uvedený význam.

Reakce se účelně provádí při teplotě od 50 do 100 °C po dobu 5 až 24 hodin, v rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, dimethylformamidu nebo dioxanu, popřípadě v přítomnosti organické báze, jako pyridinu nebo triethylaminu. Po ukončení reakce je možno výsledné produkty běžnými metodami, například chromatografií a/nebo krystalizací, izolovat a vyčistit. Výchozí kyseliny obecného vzorce II jsou buď známé nebo je lze připravit z odpovídajících esterů zmydlením.

Žádané farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s organickými a anorganickými kyselinami se připravují známým způsobem, například reakcí s vhodnou kyselinou.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli jsou cennými antihypertonickými činidly a vykazují rovněž průměrnou až dobrou antiprolaktinovou účinnost, jakož i průměrnou až dobrou účinnost proti nádorům, zejména proti nádorům závislým na prolaktinu.

Hodnocení antihypertonické účinnosti

Testy se provádějí na skupinách obsahujících vždy 4 hypertonické krysy samce (kmen SHR) o hmotnosti 250 až 300 g.

Zvířatům se testovaná látka podává po 4 po sobě následující dny, a to jednou denně. Testovaná látka se aplikuje žaludeční sondou ve formě suspenze v 5% arabské gumě (0,2 ml/100 g tělesné hmotnosti). Krevní tlak a srdeční frekvence se zjišťují nepřímo měřením na ocasní tepně (BP Recorder W + W). Krevní tlak a srdeční frekvence se měří 1. den a 4. den testu, a to vždy 1 hodinu před a 1 a 5 hodin po aplikaci testované látky. Jako standardní srovnávací látky se používají Hydralazin a alfa-metyl-Dopa. Dosažené výsledky jsou uvedeny v tabulkách I a II.

Hodnocení toxicity

K stanovení orientační toxicity se skupinám myších samic orálně podávají různé dávky testovaných látek. Stav myši se pozoruje 7 dnů po aplikaci. Dosažené výsledky jsou uvedeny v tabulce III.

T a b u l k a I

Změny krevního tlaku u krys (SHR); uváděné hodnoty představují průměr hodnot dosažených u 4 zvířat

Testovaná sloučenina	Dávka (mg/kg) per os	1. den		4. den	
		změna krevního tlaku (Δ mm Hg)			
		1 h po podání	5 h po podání	1 h po podání	5 h po podání
1,3-dicyklohexyl-3-(10' α -metoxy-1',6'-di- metylergolin-8' β -karbonyl)močovina	25	-26	-41	-51	-40
	5	-11	-22	-15	-16
1,3-dicyklohexyl-3-(6'-metylergolin-8' β - karbonyl)močovina	25	-30	-57	-30	-10
	5	-12	-10	-15	-7
1,3-dicyklohexyl-3-(10' α -metoxy-6'-me- tylergolin-8' β -karbonyl)močovina	25	-30	-37	-5	-23
1,3-diisopropyl-3-(6'-metylergolin-8' β - karbonyl)močovina	1	-40	-37	-40	-32
	0,5	-27	-20	-20	0
1,3-di-terc.butyl-3-(10' α -metoxy-6'- metylergolin-8' β -karbonyl)močovina	10	-26	-37	-71	-28
	2	-17	-17	-10	-24
1,3-dicyklohexyl-3-(6'-allylergolin-8' β - karbonyl)močovina	25	-35	-27	-47	-38
1,3-di-terc.butyl-3-(10' α -metoxy-1',6'- dimetylergolin-8' β -karbonyl)močovina	0,1	-5	-7	-4	-10
	1	-20	-19	-43	-66
	10	-47	-60	-59	-93
1,3-di-terc.butyl-3-(1',6'-dimetylergolin- 8' β -karbonyl)močovina	1	-15	-10	-8	-14
	12,5	-19	-19	-38	-47

pokračování tabulky 1

Testovaná sloučenina	Dávka (mg/kg) per os	1. den		4. den	
		změna krevního tlaku (Δ mm Hg)			
		1 h po podání	5 h po podání	1 h po podání	5 h po podání
Hydralazin	1	-5	-15	-5	0
	5	-40	-20	-20	-7
α -metyl-Dopa	30	-10	-20	-10	0
	100	-10	-25	-20	-25

Tabulka II

Změny srdeční frekvence u krys (SHR); uváděné hodnoty představují průměr hodnot dosažených u 4 zvířat

Testovaná sloučenina	Dávka (mg/kg) per os	1. den		4. den	
		změna srdeční frekvence (Δ tepy/min)			
		1 h po podání	5 h po podání	1 h po podání	5 h po podání
1,3-dicyklohexyl-3-(10' α -metoxy-1',6'-di- metylergolin-8' β -karbonyl)močovina	25	-2	-12	-17	-20
	5	-5	-20	-20	+15
1,3-dicyklohexyl-3-(6'-metylergolin-8' β - -karbonyl)močovina	25	+5	-20	-17	-2
	5	0	-10	0	0
1,3-dicyklohexyl-3-(10' α -metoxy-6'-metyl- ergolin-8' β -karbonyl)močovina	25	-20	-10	0	-20
	1,3-diisopropyl-3-(6'-metylergolin-8' β - -karbonyl)močovina	1	-30	-35	-35
0,5		-20	-12	-20	-7
1,3-di-terc.butyl-3-(10' α -metoxy-6'-metyl- ergolin-8' β -karbonyl)močovina	10	0	-30	+17	-10
	2	-10	-10	-20	-12
1,3-dicyklohexyl-3-(6'-allylergolin-8' β - -karbonyl)močovina	25	-20	-20	-27	-10
1,3-di-terc.butyl-3-(10' α -metoxy-1',6'-di- metylergolin-8' β -karbonyl)močovina	0,1	-2	+3	-4	-8
	1	-20	-23	-27	-22
	10	+15	-13	-2	+6
1,3-di-terc.butyl-3-(1',6'-dimetylergolin- -8' β -karbonyl)močovina	1	-22	-20	+7	-8
	12,5	-10	-15	+2	+5

pokračování tabulky 2

Testovaná sloučenina	Dávka (mg/kg) per os	1. den		4. den	
		změna srdeční frekvence (Δ tepy/min)			
		1 h po podání	5 h po podání	1 h po podání	5 h po podání
Hydralazin	1	+30	+35	+25	+15
	5	+40	+45	+18	+15
α -metyl-Dopa	30	+35	+40	+45	+30
	100	+70	+40	+50	+10

Tabulka III

Akutní toxicita

Testovaná sloučenina	Orientační toxicita (mg/kg per os; myš)	
1,3-dicyklohexyl-3-(10' α -metoxy-1',6'-dimetylergolin-8' β -karbo- nyl)močovina	> 800	
1,3-dicyklohexyl-3-(6'-metylergolin-8' β -karbonyl)močovina	> 800	
1,3-dicyklohexyl-3-(10' α -metoxy-6'-metylergolin-8' β - -karbonyl)močovina	> 800	
1,3-diisopropyl-3-(6'-metylergolin-8' β -karbonyl)močovina	> 250	< 500
1,3-di-terc.butyl-3-(10' α -metoxy-6'-metylergolin-8' β - -karbonyl)močovina	> 200	< 400
1,3-dicyklohexyl-3-(6'-allylergolin-8' β -karbonyl)močovina	> 800	
1,3-di-terc.butyl-3-(10' α -metoxy-1',6'-dimetylergolin-8' β - -karbonyl)močovina	> 100	< 200
1,3-di-terc.butyl-3-(1',6'-dimetylergolin-8' β -karbonyl)- močovina	> 200	< 400
Hydralazin ⁺)		122
α -metyl-Dopa ⁺)		5 300

Legenda: ⁺) hodnoty LD₅₀ z literatury

Výsledky

Antihypertonická účinnost

V tabulkách I a II jsou uvedeny výsledky testů účinnosti zkoumaných sloučenin na krevní tlak a na srdeční frekvenci spontánně hypertonických krys kmene SHR (4 krysy na jednu skupinu).

V případě 1,3-dicyklohexyl-3-(10' α -metoxy-1',6'-dimetylergolin-8' β -karbonyl)močoviny byl při obou aplikovaných dávkách 25 a 5 mg/kg zjištěn pokles krevního tlaku. Tento účinek

je dlouhotrvající, protože je zřetelný ještě 4. den, a to jak za 1 hodinu, tak za 5 hodin po podání.

1,3-Dicyklohexyl-3-(6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina byla testována v dávkách 25 a 5 mg/kg. Při aplikaci vyšší z těchto dávek byl jak 1. dne, tak 4. dne testu zjištěn výrazný pokles krevního tlaku. Při aplikaci dávky 5 mg/kg byl antihypertonický účinek méně výrazný.

1,3-Dicyklohexyl-3-(10'- α -metoxy-6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina při aplikaci v dávce 25 mg/kg působí 1. dne pokusu pozoruhodný pokles krevního tlaku. Hypotonický účinek byl pozorován také ještě 4. dne, i když za 1 hodinu po podání byl méně výrazný.

1,3-Diisopropyl-3-(6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina byla testována v dávkách 1 a 0,5 mg/kg. Tato látka působí výrazný pokles krevního tlaku, přičemž výše tohoto účinku závisí na podané dávce.

1,3-Di-terc.butyl-3-(10'- α -metoxy-6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina, která byla testována v dávkách 10 a 2 mg/kg, snižuje krevní tlak rovněž způsobem závislejícím na podané dávce. Nejsilnější hypotonický účinek byl zaznamenán 4. dne za 1 hodinu po podání dávky 10 mg/kg.

Všechny testované sloučeniny vyvolávají pouze mírnou bradykardii.

1,3-Dicyklohexyl-3-(6'-allylergolin-8'-karbonyl)močovina byla testována v dávce 25 mg/kg tělesné hmotnosti a působí jak 1., tak 4. dne testu pokles krevního tlaku. Zmíněný účinek je však výraznější 4. den.

V daném případě se jedná o dlouhotrvající účinnost, která byla velmi vysoká ještě za 5 hodin po podání.

K tomu, aby bylo možno vyhodnotit hypotonickou účinnost 1,3-di-terc.butyl-3-(10'- α -metoxy-1',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močoviny, byla sestavena křivka závislosti odezvy na podané dávce. Látka byla testována v dávkách 10, 1 a 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Hypotonický účinek souvisí s podanou dávkou a je nejvýraznější v případě nejvyšší testované dávky (10 mg/kg tělesné hmotnosti), a to jak 1., tak i 4. dne testu.

S nejnižší dávkou (0,1 mg/kg tělesné hmotnosti) nebylo dosaženo žádného účinku.

1,3-Di-terc.butyl-3-(1',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močovina snižuje krevní tlak při aplikaci v obou testovaných dávkách (12,5 a 1 mg/kg tělesné hmotnosti), přičemž tento účinek je závislý na dávce. Hypotonický účinek zjištěný při aplikaci nejvyšší dávky je velmi výrazný 4. dne pokusu a přetrvává ještě 5 hodin po podání.

Porovnávání se standardními léčivy

1,3-Dicyklohexyl-3-(10'- α -metoxy-1',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močovina, 1,3-dicyklohexyl-3-(6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina a 1,3-dicyklohexyl-3-(10'- α -metoxy-6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina vykazují při aplikaci v dávce 25 mg/kg hypotonickou účinnost srovnatelnou s účinností Hydralazinu aplikovaného v dávce 5 mg/kg, na rozdíl od Hydralazinu však nevykazují 4. dne žádnou toleranci.

1,3-Diisopropyl-3-(6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina vykazuje silnější a déletrvající hypotonickou účinnost než Hydralazin. 1,3-Di-terc.butyl-3-(10'- α -metoxy-6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina vykazuje v dávce 10 mg/kg 11. den účinnost srovnatelnou s účinností Hydralazinu aplikovaného v dávce 5 mg/kg, má však vyšší účinnost 4. dne, protože nevykazuje žádnou toleranci.

Hypotonická účinnost 1,3-dicyklohexyl-3-(6'-allyl-ergolin-8'-karbonyl)močoviny (25 mg/kg tělesné hmotnosti), 1,3-di-terc.butyl-3-(10'-metoxy-1',6'-dimetoxyl-ergolin-8'-karbonyl)močoviny (1 mg/kg tělesné hmotnosti) a 1,3-di-terc.butyl-3-(1',6'-dimethyl-ergolin-8'-karbonyl)močoviny (12,5 mg/kg tělesné hmotnosti) je 1. dne pokusu vždy srovnatelná s účinností Hydralazinu (5 mg/kg tělesné hmotnosti), 4. dne je však značně výraznější.

1,3-Di-terc.butyl-3-(10'-metoxy-1',6'-dimetoxyl-ergolin-8'-karbonyl)močovina vykazuje při aplikaci ve vyšší dávce (10 mg/kg tělesné hmotnosti) rovněž silnější hypotonický účinek než Hydralazin, a to jak 1. dne, tak i 4. dne pokusu.

V porovnání s α -metyl-Dopa, kterýžto preparát byl testován v dávkách 30 a 100 mg/kg, vykazují všechny sloučeniny podle vynálezu silnější hypotonický účinek.

Pokud jde o účinky na srdeční frekvenci nepůsobí testované látky podle vynálezu žádné zrychlení srdeční frekvence, k němuž dochází při aplikaci Hydralazinu a α -metyl-Dopa, ale naproti tomu byla pozorována mírná bradykardie.

Toxicita

Toxicita sloučenin podle vynálezu, vyjádřená v tabulce III jako orientační toxicita pro myši, není vyšší než toxicita Hydralazinu a v některých případech je dokonce značně nižší. Testované látky podle vynálezu mají rovněž lepší terapeutický index než α -metyl-Dopa.

Hodnocení antiprolaktinové účinnosti

Bylo zjištěno, že sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu vykazují u krys silnou antiprolaktinovou účinnost a u psů nízkou emetickou účinnost. Brzdící účinek testovaných látek na sekreci prolaktinu byl hodnocen nepřímým stanovením brzděného účinku na nidaci vajíček krysy. Pokud jde o ergolinové deriváty, předpokládá se, že tato účinnost souvisí s antiprolaktinovou účinností /viz E. Flückiger a E. del Pozo, Handbuch Exp. Pharmac. 42, 615, 1978/, přičemž prolaktin je jediným hormonem hypofýzy, který se účastní udržení prvního stadia březosti u krys /viz W. K. Morishige a I. Rotchild, Endocrinology 95, 260, 1974/.

K testu se používají březí samice krys (Sprague Dawley) o hmotnosti 200 až 250 g. Testované sloučeniny se rozpustí ve zředěných minerálních kyselinách a pátého dne březosti se orálně podávají skupinám vždy 6 až 8 krys. Čtrnáctého dne se krysy usmrtí a prozkoumají se jejich dělohy. Nepřítomnost míst implantace se pokládá za kritérium antiprolaktinové účinnosti. Pro zjištění hodnoty ED_{50} se účinné látky testují v několika dávkách. Jako standardní srovnávací látka se používá Bromocriptin.

Emetická účinnost sloučenin podle vynálezu se zjišťuje tak, že se tyto sloučeniny orálně podají psím samcům (Beagle) o hmotnosti 15 až 20 kg. Zvířata se pozorují 6 hodin po podání. Pro stanovení hodnoty ED_{50} se každá dávka testuje na 4 až 6 zvířatech.

Dosažené výsledky jsou uvedeny v tabulce IV.

Z této tabulky je zřejmé, že nové ergolinové deriváty podle vynálezu jsou jako inhibitory nidace devatenáctkrát až dvěstěosmdesátpětkrát účinnější než Bromocriptin.

Emetická účinnost sloučenin podle vynálezu odpovídá účinnosti Bromocriptinu nebo je nižší. Poměr mezi aktivitou a tolerancí nových ergolinových derivátů je tedy velmi vysoký.

Z výše uvedených výsledků vyplývá, že nové deriváty podle vynálezu je možno klinicky používat s výhodou ve všech situacích, kdy je žádoucí snížit hladinu prolaktinu, jako k potlačování laktace v šestinedělí, potlačování galaktorrhoe a k léčbě neplodnosti v důsledku hyperprolaktinaemie. Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat rovněž, jako Bromocriptin, k léčbě Parkinsonovy choroby a akromegalie.

T a b u l k a IV

Testovaná sloučenina	Potlačení nídace u krys; ED ₅₀ (mg/kg) per os	Emetický účinek u psů; ED ₅₀ (mg/kg) per os
1-etyl-3-(3'-dimetylaminoethyl)-3-(6'-methyl-ergolin-8'-karbonyl)močovina	0,3	0,01
1-etyl-3-(3'-dimetylaminoethyl)-3-(6'-n-propylergolin-8'-karbonyl)močovina	0,02	0,02 až 0,04
1-etyl-3-(3'-dimetylaminoethyl)-3-(6'-allyl-ergolin-8'-karbonyl)močovina	0,03	0,02
1-(3'-dimetylaminoethyl)-3-etyl-3-(6'-allyl-ergolin-8'-karbonyl)močovina	0,27	-
2-brom- α -ergokryptin	5,7	0,01 až 0,02

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

P ř í k l a d 1

1,3-Diisopropyl-3-(6'-methylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = CH₃, R₅ = R₆ = (CH₃)₂CH)

Směs 5 g 6-methyl-8 β -karboxyergolinu a 2,3 g diisopropylkarbodiimidu se v 500 ml tetrahydrofuranu 24 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Výsledný roztok se odpaří ve vakuu k suchu a zbytek se vyjme chloroformem a 5% roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Odparek poskytne po chromatografii na silikagelu za použití chloroformu s 1 % metanolu jako elučního činidla 5,8 g sloučeniny uvedené v názvu, tající po krystalizaci z dietyléteru při 202 až 204 °C.

P ř í k l a d 2

1,3-Diisopropyl-3-(1',6'-dimethylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; R₁ = R₄ = CH₃, R₂ = R₃ = H, R₅ = R₆ = (CH₃)₂CH)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto 6-methyl-8 β -karboxyergolinu použije 1,6-dimethyl-8 β -karboxyergolin. Ve výtěžku 75 % se získá sloučenina uvedená v názvu tající při 172 až 174 °C.

P ř í k l a d 3

1,3-Diisopropyl-3-(10 α -metoxy-6'-methylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; R₁ = R₂ = H, R₃ = CH₃O, R₄ = CH₃, R₅ = R₆ = (CH₃)₂CH)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto 6-methyl-8 β -karboxyergolinu použije 10 α -metoxy-6-methyl-8 β -karboxyergolin. Ve výtěžku 79 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 190 až 192 °C.

P ř í k l a d 4

1,3-Diisopropyl-3-(10'-metoxy-1',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_4 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3\text{O}$, $R_5 = R_6 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto 6-metyl-8β-karboxyergolinu použije 10α-metox-1,6-dimetyl-8β-karboxyergolin. Ve výtěžku 80 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 180 až 182 °C.

P ř í k l a d 5

1,3-Diisopropyl-3-(6'-n-propylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $R_5 = R_6 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto 6-metyl-8β-karboxyergolinu použije 6-n-propyl-8β-karboxyergolin. Ve výtěžku 82 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 188 až 189 °C.

P ř í k l a d 6

1,3-Diisopropyl-3-(2',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = R_6 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto 6-metyl-8β-karboxyergolinu použije 2,6-dimetyl-8β-karboxyergolin. Ve výtěžku 85 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 192 až 194 °C.

P ř í k l a d 7

1,3-Dicyklohexyl-3-(6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = R_6 = \text{cyklohexyl}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije dicyklohexylkarbodiimid. Ve výtěžku 77 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 205 až 207 °C.

P ř í k l a d 8

1,3-Dicyklohexyl-3-(1',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_4 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_5 = R_6 = \text{cyklohexyl}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije dicyklohexylkarbodiimid. Ve výtěžku 83 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 182 až 184 °C.

P ř í k l a d 9

1,3-Dicyklohexyl-3-(10'-metoxy-6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3\text{O}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = R_6 = \text{cyklohexyl}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 3 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije dicyklohexylkarbodiimid. Ve výtěžku 75 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 229 až 231 °C.

P ř í k l a d 10

1,3-Dicyklohexyl-3-(10'-metoxy-1',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_4 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3\text{O}$, $R_5 = R_6 = \text{cyklohexyl}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 4 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije dicyklohexylkarbodiimid. Ve výtěžku 80 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 198 až 200 °C.

P ř í k l a d 11

1,3-Di-terc.butyl-3-(6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = R_6 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije di-terc.butylkarbodiimid. Ve výtěžku 75 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 194 až 196 °C.

P ř í k l a d 12

1,3-Di-terc.butyl-3-(10'-metoxy-6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3\text{O}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = R_6 = (\text{CH}_3)_3\text{C}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 3 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije di-terc.butylkarbodiimid. Ve výtěžku 65 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 138 až 140 °C.

P ř í k l a d 13

1-Etyl-3-(3'-dimetylaminoethyl)-3-(6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = (\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije N-(3-dimetylaminoethyl)-N-etylkarbodiimid. Ve výtěžku 75 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 179 až 181 °C.

P ř í k l a d 14

1-Etyl-3-(3'-dimetylaminoethyl)-3-(10'-metoxy-6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3\text{O}$, $R_4 = \text{CH}_3$, $R_5 = (\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 3 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije N-(3-dimetylaminoethyl)-N-etylkarbodiimid. Ve výtěžku 78 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 169 až 171 °C.

P ř í k l a d 15

1,3-Dicyklohexyl-3-(6'-allylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$, $R_5 = R_6 = \text{cyklohexyl}$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 7 s tím, že se namísto 6-metyl-8β-karboxyergolinu použije 6-allyl-8β-karboxyergolin. Ve výtěžku 80 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 152 až 154 °C.

P ř í k l a d 16

1,3-Dimetyl-3-(6'-metylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = R_5 = R_6 = CH_3$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 1 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije dimetylkarbodiimid. Ve výtěžku 74 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 215 až 217 °C.

P ř í k l a d 17

1,3-Di-terc.butyl-3-(10'-metoxy-1',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_4 = CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3O$, $R_5 = R_6 = (CH_3)_3C$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 4, s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije di-terc.butylkarbodiimid. Ve výtěžku 60 % se získá sloučenina uvedená v názvu, o teplotě tání 140 až 142 °C.

P ř í k l a d 18

1,3-Di-terc.butyl-3-(1',6'-dimetylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_4 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$, $R_5 = R_6 = (CH_3)_3C$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 2 s tím, že se namísto diisopropylkarbodiimidu použije di-terc.butylkarbodiimid. Ve výtěžku 65 % se získá sloučenina uvedená v názvu o teplotě tání 180 až 181 °C.

P ř í k l a d 19

1-Etyl-3-(3'-dimetylaminoethyl)-3-(6'-allylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_2=CH-CH_2$, $R_5 = (CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$, $R_6 = C_2H_5$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 13 s tím, že se namísto 6-metyl-8β-karboxyergolinu použije 6-allyl-8β-karboxyergolin. Ve výtěžku 60 % se získá sloučenina uvedená v názvu, která ve formě difosfátu taje při 153 až 155 °C.

P ř í k l a d 20

1-(3'-Dimetylaminoethyl)-3-etyl-3-(6'-allylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_2=CH-CH_2$, $R_5 = C_2H_5$, $R_6 = (CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 19 s tím, že se po oddělení 1-etyl-3-(3'-dimetylaminoethyl)-3-(6'-allylergolin-8'-karbonyl)močoviny matečné louhy chromatografují na silikagelu za použití chloroformu obsahujícího 1 až 2 % metanolu jako elučního činidla. Ve výtěžku 30 % se získá sloučenina uvedená v názvu, která ve formě difosfátu má teplotu tání 149 až 151 °C.

P ř í k l a d 21

1-Etyl-3-(3'-dimetylaminoethyl)-3-(5'-n-propylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_2CH_2CH_2$, $R_5 = (CH_3)_3NCH_2CH_2CH_2$, $R_6 = C_2H_5$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 13 s tím, že se namísto 6-metyl-8β-karboxyergolinu použije 6-n-propyl-8β-karboxyergolin. Ve výtěžku 70 % se získá sloučenina uvedená v názvu, která ve formě dihydrochloridu má teplotu tání 205 až 207 °C.

Příklad 22

1-Etyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-3-(6'-isopropylergolin-8'-karbonyl)močovina
(I; $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = (CH_3)_2CH$, $R_5 = (CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$, $R_6 = C_2H_5$)

Pracuje se analogickým způsobem jako v příkladu 13 s tím, že se jako výchozí materiál použije 6-isopropyl-8 β -karboxyergolin. Ve výtěžku 55 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 106 až 108 °C.

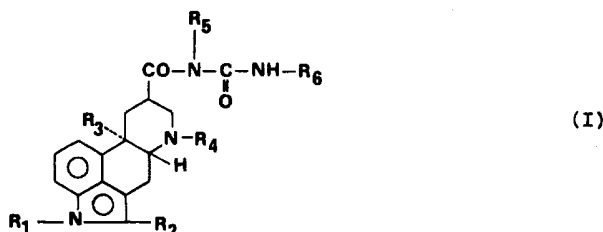
Příklad 23

1,3-Dicyklohexyl-3-(1'-methylallyl)ergolin-8 β -karbonyl)močovina
(I; $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_2-CH=CH_2$, $R_5 = R_6 = \text{cyklohexyl}$)

Pracuje se analogicky jako v příkladu 7 s tím, že se namísto 6-metyl-8 β -karboxyergolinu použije 1-metyl-6-allyl-8 β -karboxyergolin. Ve výtěžku 75 % se získá sloučenina uvedená v názvu, tající při 137 až 139 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

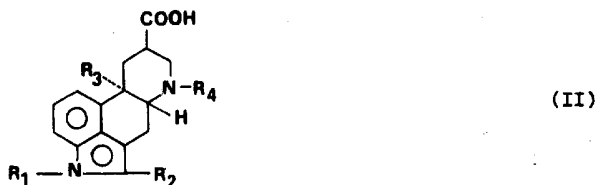
1. Způsob výroby nových ergolinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

- R_1 znamená atom vodíku nebo metylovou skupinu,
- R_2 představuje atom vodíku, atom halogenu, metylovou skupinu, formylovou skupinu nebo skupinu vzorce $S-R_7$ nebo $SO-R_7$, kde R_7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyllovou skupinu,
- R_3 znamená atom vodíku nebo metoxy skupinu,
- R_4 představuje uhlovodíkový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenetylovou skupinu a
- R_5 a R_6 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklohexylovou skupinu nebo (N-dimethyl)aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části s tím, že oba symboly R_5 a R_6 neznamenaají současně shora definovanou (N-dimethyl)aminoalkylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyseliny, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s karbodiimidem obecného vzorce III



ve kterém

R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, v aprotickém rozpouštědle.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti organické báze.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako organické báze použije pyridinu nebo triethylaminu.

4. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako aprotického rozpouštědla použije tetrahydrofuranu, dimetylformamidu nebo dioxanu.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se kondenzace provádí při teplotě od 50 do 100 °C po dobu 5 až 24 hodin.