

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227030
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 01 82

(21) {PV 303-82}

(32) {31} {33} Právo přednosti od 14 01 81
{P 31 01 535.2}
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 06 86

{51} Int. Cl.³
C 07 D 457/12

{72}
Autor vynálezu

HILSCHER JEAN-CLAUDE dr., KEHR WOLFGANG dr., SAUER GERHARD
dr., SCHNEIDER HERBERT dr., WACHTEL HELMUT dr., ZÁPADNÍ
BERLÍN {Západní Berlín}

{73}
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN
{Západní Berlín}

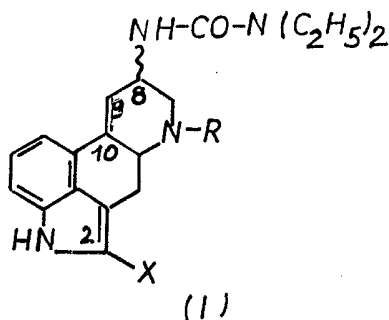
(54) Způsob výroby derivátů (2-halogenergoliny)-N',N'-diethylmočoviny

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů (2-halogenergoliny)-N',N'-diethylmočoviny níže uvedeného obecného vzorce I jakož i jejich solí.

Sloučeniny, které se získají způsobem podle vynálezu, se vyznačují výhodnými farmakologickými vlastnostmi; proto jich je možno použít jako účinné složky v léčivech.

Sloučeniny vyrobitelné podle vynálezu lze znázornit obecným vzorcem I

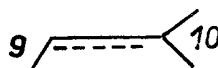


kde

R znamená vodík, alkylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s až 3 atomy uhlíku,

2

X znamená atom halogenu, s výhodou chlor nebo brom,



znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu mezi sousedícími atomy uhlíku a močoviny-vý zbytek, vázaný v poloze 8, může být v poloze α nebo β .

Soli sloučenin, které je možno získat způsobem podle vynálezu, jsou adičními solemi s kyselinami a odvozují se od fyziologicky nezávadných kyselin. Takovými fyziologicky nezávadnými kyselinami jsou anorganické kyseliny, jako jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusitá nebo kyselina fosforitá, nebo organické kyseliny, jako jsou například alifatické monokarboxylové nebo dikarboxylové kyseliny, fenylovým zbytkem substituované alkanokarboxylové kyseliny, hydroalkanokarboxylové kyseliny nebo alkandikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny nebo alifatické či aromatické sulfonové kyseliny. Fyziologicky nezávadnými solemi těchto kyselin jsou proto například sulfát,

pyrosulfát, hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, nitrát, fosfát, hydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, fluorid, acetát, propionát, dekanóát, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyrylát, kaprolát, heptanoát, propiolát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, mandlát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, italát, tereftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, chlorbensensulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, β -hydroxybutyrát, glykolát, maleát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát nebo orotát.

Alkylovými skupinami s až 6 atomy uhlíku jsou takové skupiny, které je možno odvodit od alifatických a cykloalifatických uhlovodíků, jako je například ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, terc.-butylová, n-pentylová, cyklopropylmetylová, cyklobutylethylová nebo cyklopentylmetylová skupina a podobně. Alkenylovou skupinou s až 3 atomy uhlíku se rozumí zejména allylová skupina, ale i vinylová nebo 2-methylvinylová skupina.

Sloučeniny, které se získají způsobem podle vynálezu, mají výraznou afinitu k dopaminergním, noradranergním a serotoninergním receptorům a liší se kvalitou svého účinku překvapivě od známého lisuridhydrogenmaleátu.

Vzhledem k této afinitě k receptorům mají sloučeniny, vyrobené způsobem podle vy-

nálezu, na jedné straně dopaminergní účinky, které byly objektivizovány radiolmunologickým stanovením koncentrace prolaktinu v séru drobných hlodavců po intraperitoneální aplikaci a zkoumány podle průběhu stereotypních pohybů u myši a krysy, jako je žvýkání, hlodání a olizování, i po depleci monoaminových zásobníků reserpinem (5 mg/kg intraperitoneálně 24 hodiny před zkoušením) a podle zrušení imobility vyvolané reserpinem [N. E. Anden, U. Strömbom a T. H. Svensson: Dopamine and noradrenaline receptor stimulation: reversal of reserpine-induced suppression of motor activity, *Psychopharmacologia* **29**, str. 289, 1973].

Na druhé straně vyvolávají sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, účinnostní obraz u myši a krysy, podobný účinkům neuroleptik, který zahrnuje, mimo jiné tím, že dochází ke katalapsii, ptosu a hypotermii. [Tyto symptomy jsou podle Papeschiho spolehlivými indikátory neuroleptického účinku — viz R. Papeschi, Dopamine extrapyramidal system and psychomotorfunction, *Psychiat. Neurol. Neurochirurg.*, **75**, str. 73 až 48 (1972)].

Kromě toho vyvolávají sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu i prokrvení.

Účinek derivátů 2-halogenergolinu na myších byl stanoven metodou, kterou popsal S. Irwin v *Psychopharmacologica* **13**, 22—257 (1968). Výsledky zjištěné při testech jsou uvedeny v tabulce 1 dále. Údaje představují nejnížší intraperitoneální dávku při nejméně 2 až 3 pokusných zvířatech.

Tabulka 1

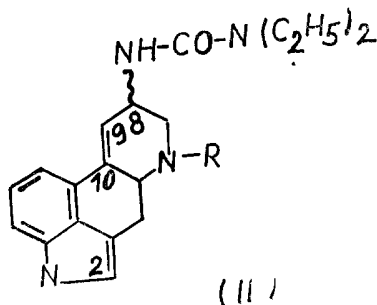
Látka	Smrtelná dávka	Stereo- typy	Kata- lepsie	Hypo- kinesa	Hyper- kinesa	Ptosa	Mydri- asa	Miosa
LIS (RE PS 703 487)	200	1,56	0,78	0,78	—	0,78	(0,78)	—
TDHL (DE AS 22 38 540)	>800	—	200	1,56	—	1,56	—	3,13
Lergotril (US PS 3 990 664)	>200	1,56	200	1,56	—	0,39	25	—
2-Br-LIS	50	—	0,78	0,78	—	0,78	—	25
2-Cl-LIS	200	—	—	3,13	—	6,25	—	3,13
2-Br-TDHL	200	—	25	3,13	—	1,56	—	0,39
2-Cl-TDHL	100	—	3,13	0,78	—	0,78	—	0,78
2-Br-6n-propyl-LIS	200	—	—	—	25	—	12,5	—
2-Cl-6n-propyl-LIS	100	—	50	—	—	—	(25)	—
2-Br-6n-propyl-TDHL	200	50	—	12,5	200	25	1,56	—
2-Cl-6n-propyl-TDHL	200	25	—	50	—	—	25	—

LIS = Lisurid

TDHL = trans-dihydrogenlisurid

Na základě těchto farmakologických vlastností se sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, hodí například k inhibování laktace, k léčení parkinsonismu, psychotických poruch a vysokého krevního tlaku.

Způsob podle vynálezu k výrobě derivátů (2-halogenergoliny)-N',N'-diethylmočoviny se vyznačuje tím, že se halogenuje derivát (ergoliny)-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce II



kde

R má výše uvedený význam a popřípadě se takto získané sloučeniny převodou na své soli.

K provedení způsobu podle vynálezu se tedy deriváty (ergoliny)-N',N'-diethylmočoviny halogenují halogenačním činidlem s výhodou při teplotě místnosti v inertním rozpouštědle. Přitom se deriváty (2-halogenergoliny)-N',N'-diethylmočoviny získají z části ihned v podobě hydrohalogenidů. Pro řízení reakce je účelné pracovat v nepřítomnosti vzduchu a světla.

Vhodnými chloračními činidly pro uvedenou reakci jsou N,2,6-trichlor-4-nitroacetanilid, N'-chlorsukcinimid, N-chlorsacharin, terc.butylhypochlorit, N-chloracetanilid, N-chlortetrachlorftalimid, 1-chlorbenzotriazol, N-chlor-2,4,6-trichloracetanilid, thionylchlorid, sulfurylchlorid, sulfurylchlorfluorid, kyanurtrichlorid, chlorid měďnatý, hexachloracetan, tetraalkylamoniumperchlorid jako tetramethylamoniumperchlorid a natriumhypochlorit.

K zavedení bromu se hodí N-bromsukcinimid jakož i N-bromacetamid, N-bromftalimid, N,N-dibromhydantoin N-brom-p-toluensulfamid, N-brom-di-p-toluensulfimid, pyrrolidon-2-hydrotribromid, N-bromkaprolaktam, dioxandibromid, pyridiniumbromid, pyridiniumperbromid, fenyltrimethylamoniumbromid, fenyltrimethylamoniumperbromid, 3-brom-6-chlor-2-methylimidazol(1,2-b)-pyridazin jakožto bromový komplex, bromid měďnatý, bromnan sodný, 5,5-dibrom-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan, 2,4,4,6-tetrabromcyklohexa-2,5-dienon, 2-ethoxykarbonyltrifenylfosfoniumperbromid, tetraalkylamoniumperbromid jako tetramethylamoniumperbromid a 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoin.

Jako jodačního činidla se používá zejména N-jodsukcinimidu.

Těchto halogenačních činidel je možno

použít v různých rozpouštědlech s radikálovými iniciátory nebo bez nich.

Vhodnými rozpouštědly jsou vždy ta rozpouštědla, která jsou inertní vůči reakčním složkám. Jako příklad je možno uvést alifatické a cyklické ethery, jako jsou diethylether, methylethylether, tetrahydrofuran a dioxan, halogenované uhlovodíky jako jsou methylenchlorid, chloroform a chlorid uhlíčitý, polární aprotické rozpouštědla jako jsou hexamethylfosfortriamid, acetonitril, dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, dimethylacetamid a tetramethylmočovina, nasycené a nenasycené karbocykly, jako jsou hexan, benzen a toluen, jakož i ketony, například aceton, cyklohexanon, methylethylketon a methylisobutylketon.

Rozpouštědel je možno použít jednotlivě nebo ve vzájemných směsích.

K provedení halogenační reakce může být účelné přidat do reakční směsi katalyzátor „radikálový spouštěč“. Vhodné jsou například Lewisovy kyseliny, jako je chlorid hlinitý a bortrifluor-etherát, nebo azosloučeniny, jako je 2,2-azo-bis-(2-methylpropionitril).

Výchozí látky, používané při způsobu podle vynálezu, je možno, pokud nejsou známy, vyrobit postupy obdobnými známým postupům [T. Fehr a spol., HELV. Chim. Acta, **53**, (1970), str. 2195, nebo J. Křepelka a spol., Coll., Czech. Chem. Commun., **42**, (1977) str. 1209].

Mají-li se popřípadě získat sloučeniny nasycené v poloze 9, 10, provede se účelně před halogenací hydrogenace výchozích sloučenin o sobě známým způsobem. Vhodnými postupy jsou hydrogenace vodíkem v přítomnosti paládia na aktivním uhlí nebo jiných vhodných nosičích, jako je například vápno, v přítomnosti platiny, například v podobně platinové černi nebo v přítomnosti niklu, jako například Raneyova niklu. Pak se reakční směs chromatograficky čistí a popřípadě se vzniklé isomery od sebe oddělí.

V poloze 2 halogenované deriváty N',N'-diethylmočoviny, které lze vyrobit způsobem podle vynálezu, se buď jako volné báze, nebo v podobě svých adičních solí s kyselinami, které se popřípadě připraví reakcí s fyziologicky snášenlivou kyselinou, jako například kyselinou vinnou, maleinovou nebo benzoovou, přečistí překrystalováním a/nebo chromatograficky.

K použití sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, jakožto léčiva se tyto sloučeniny aplikují v podobě farmaceutického prostředku, který kromě účinné látky obsahuje farmaceutické, organické nebo anorganické inertní nosiče, vhodné pro enterální nebo parenterální aplikaci jako jsou například voda, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škrob, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly a podobně. Tyto farmaceutické prostředky mohou mít podobu tuhé látky, například tablety, draže, čípku, tobolky nebo kapalnou podobu, na-

příklad jsou ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Popřípadě obsahují kromě uvedeného ještě pomocné látky, jako jsou konzervační látky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli, vyvolávající změnu osmotického tlaku nebo pufry.

Dále uvedené příklady vynález blíže objasňují.

Příklad 1

250 mg 1,1-diethyl-3-(9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl)-močoviny se v dusíkové atmosféře míchá ve tmě 70 hodin při teplotě 90 °C ve 225 ml dioxanu s 250 mg N-chlorsukcinimidu, načež se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, vlije do 300 ml vody, extrahuje methylenchloridem, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku za vzniku olejovitého zbytku.

Po chromatografickém zpracování na stonásobném množství silikagelu za eluování směsí (95 : 5) methylenchloridu s acetonem se získají 94 mg 1,1-diethyl-3-(2-chlor-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl)-močoviny o teplotě tání v rozmezí 105 až 110 °C.

$[\alpha]_D = 312^\circ$ (v chloroformu)

Příklad 2

1,42 g 1,1-diethyl-3-(9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl)-močoviny se v atmosféře dusíku míchá ve tmě 30 minut při teplotě místnosti ve 142 ml dioxanu s 1,42 g N-bromsukcinimidu, načež se reakční směs zfiltruje. Zbytek na filtru se promyje 50 ml dioxanu. Spojené filtráty se za sníženého tlaku odpaří na olejovitou kapalinu, k níž se přidá 300 ml ethylacetátu, směs se zahřeje a pak ochladí na teplotu místnosti, vzniklé krystaly se odsají a zahřejí se 30 ml diethyletheru, načež se znovu ochladí na teplotu místnosti. Tento postup se opakuje s 30 ml isopropyletheru. Tím se získá 530 miligramů 1,1-diethyl-3-(2-brom-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl)-močoviny v podobě hydrobromidu o teplotě tání v rozmezí 209 až 210 °C.

UV: $\epsilon_{225} = 21\,300$; $\epsilon_{242} = 22\,400$; $\epsilon_{303} = 9\,600$; ($\epsilon_{321} = 8\,530$).

Příklad 3

10,0 g 1,1-diethyl-3-(9,10-didehydro-6-methyl-8 β -ergolinyl)-močoviny se za tmy míchá v atmosféře dusíku při teplotě místnosti 30 minut ve 100 ml dioxanu s 10,0 g N-bromsukcinimidu, načež se reakční roztok zfiltruje. Zbytek na filtru se promyje 300 ml dioxanu. Spojené filtráty se zahustí za sníženého tlaku na olejovitou kapalinu, která se rozpustí ve 30 ml methanolu, vzniklý roztok se vlije do 1000 ml diethyletheru a vzniklé krystaly se odsají. Získá se 3,79 g 1,1-diethyl-3-(2-brom-9,10-didehydro-6-methyl-

-8 β -ergolinyl)-močoviny v podobě hydrobromidu o teplotě tání v rozmezí 189 až 193 °C.

$[\alpha]_D = +44,4^\circ$ (v methanolu).

UV: $\epsilon_{223} = 23\,200$; $\epsilon_{238} = 23\,000$; $\epsilon_{300} = 10\,900$.

Příklad 4

V atmosféře dusíku se 0,80 g 1,1-diethyl-3-(6-methyl-8 α -ergolinyl)-močoviny v 80 ml dioxanu míchá ve tmě při teplotě místnosti 3,5 hodiny s 0,80 g N-bromsukcinimidu, načež se zfiltruje. Zbytek se dvakrát promyje vždy 50 ml dioxanu. Spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku na olejovitou kapalinu, která přidáním 20 ml ethylacetátu vykrystaluje a odfiltrované krystaly se dvakrát promyjí vždy 5 ml ethylacetátu, načež se vysuší.

Vzniklý surový produkt se překrystaluje nejprve ze směsi (95 : 5) ethylacetátu s methanolem za použití aktivního uhlí, pak z methanolu vysrážením do etheru. Získá se 370 mg 1,1-diethyl-3-(2-brom-6-methyl-8 α -ergolinyl)-močoviny v podobě hydrobromidu o teplotě tání v rozmezí 226 až 228 °C (za rozkladu).

$[\alpha]_D = +62,9^\circ$ (v pyridinu, c = 0,5).

Příklad 5

1,0 g 1,1-diethyl-3-(6-methyl-8 β -ergolinyl)-močoviny se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu, který obsahuje 10 % hexamethylfosfortriamidu. Pak se při teplotě místnosti přikape během 10 minut 2,0 g fenytrimethylamoniumperbromidu a reakční směs se pak míchá ve tmě v atmosféře dusíku 6 hodin při teplotě místnosti, načež se zfiltruje. Zbytek na filtru v hmotnostním množství 1,37 g se promyje 20 ml tetrahydrofuranu. Spojené tetrahydrofuranové filtráty se vlijí do 500 ml etheru, vzniklá krystalická sraženina se izoluje a chromatografuje spolu se získaným zbytkem v chloroformu přes neutrální kysličník hlinitý. Získá se 650 mg 1,1-diethyl-3-(2-brom-6-methyl-8 β -ergolinyl)-močoviny o teplotě tání v rozmezí 194 až 195 °C.

$[\alpha]_D = -71,2^\circ$ (v pyridinu)

K přípravě hydrobromidu se 240 mg 1,1-diethyl-3-(2-brom-6-methyl-8 β -ergolinyl)-močoviny rozpustí ve 3 ml acetonu a vyloučí vlitím do 100 ml etheru, v němž je rozpuštěno 70 mg plynného bromovodíku. Krystalická sraženina se odfiltrovuje a promyje nejprve 20 ml etheru, pak 3 ml acetonu. Tím se získá 240 mg hydrobromidu o teplotě tání 212 °C.

Příklad 6

Ve 38 ml bezvodého acetonitrilu se roz-

pustí 676 mg (2 mmoly) 3-[9,10-didehydro-6-methyl-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny a v atmosféře inertního plynu se za chlazení na teplotu -5°C přidá roztok 0,6 ml bor-trifluoretherátu v 10 ml bezvodého methylenchloridu. Za stejných podmínek se pak během 10 minut přikape roztok 0,18 ml čerstvě destilovaného sulfurylchloridu ve 20 ml bezvodého methylenchloridu. Po 30 minutách se tento roztok vnese do chlazeného vodného 5% roztoku amoniaku, vzniklá směs se extrahuje methylenchloridem, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Ze vzniklého surového produktu se chromatograficky oddělí 420 mg 3-[2-chlor-9,10-didehydro-6-methyl-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny.

$$[\alpha]_{\text{D}} = +51^{\circ} \text{ (v chloroformu)}$$

Příklad 7

Postupem, obdobným postupu popsanému v příkladu 6, se rozpustí 340 mg 1,1-diethyl-3-[6-methylergolinyl]močoviny (1 mmol) v 19 ml bezvodého acetonitrilu a 0,3 ml bor-

trifluoridetherátu v 5 ml bezvodého methylenchloridu a nechají reagovat s 0,09 ml čerstvě destilovaného sulfurylchloridu, rozpuštěného v 10 ml bezvodého methylenchloridu. Další zpracování a chromatografie jsou obdobné jako v příkladu 7. Získá se 270 mg 3-[2-chlor-6-methyl-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny.

$$[\alpha]_{\text{D}} = -60^{\circ} \text{ (v chloroformu)}$$

Příklad 8

Postupem, analogickým postupu popsanému v příkladu 6, se z 1 mmolu 1,1-diethyl-3-[9,10-didehydro-8 α -ergolinyl]močoviny získá ve 40% výtěžku 1,1-diethyl-3-[2-chlor-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl]močovina.

$$[\alpha]_{\text{D}} = +326^{\circ} \text{ (v chloroformu)}$$

Obdobným způsobem se z 1 mmolu výchozí sloučeniny, tj. derivátu [ergolinyl]-N,N'-diethylmočoviny získají příslušné, níže uvedené sloučeniny, halogenované v poloze 2:

sloučenina	výtěžek (%)	$[\alpha]_{\text{D}}^{\circ}$
1,1-diethyl-3-[2-chlor-8 α -ergolinyl]močovina	71	+ 49
1,1-diethyl-3-[2-chlor-6-ethyl-8 α -ergolinyl]močovina	93	+ 5
1,1-diethyl-3-[2-chlor-6-ethyl-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl]močovina	98	+ 196
1,1-diethyl-3-[2-chlor-6-n-propyl-8 α -ergolinyl]močovina	90	+ 13
1,1-diethyl-3-[2-chlor-6-n-propyl-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl]močovina	92	
1,1-diethyl-3-[2-chlor-6-(2-propenyl)-8 α -ergolinyl]močovina	26	— 2
1,1-diethyl-3-[2-chlor-6-(2-propenyl)-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl]močovina	21	

Příklad 9

1 mmol výchozí látky, tj. derivátu [ergolinyl]-N,N'-diethylmočoviny se rozpustí ve 150 ml bezvodého dioxanu, roztok se ochladí v ledové lázni, načechá se k němu přidá 650 mg (2 mmoly) hydroperbromidu pyrrolidinonu a vzniklá směs se při teplotě místnosti nebo za chlazení ledem z vnějšku míchá. Průběh reakce se sleduje chromato-

graficky a popřípadě se ještě přidá malé množství bromačnického činidla. Pak se přidá 50 ml acetonu a poté koncentrovaný roztok amoniaku až do zásadité reakce. Reakční směs se pak protřepe methylenchloridem, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a chromatografuje na silikagelu.

Tímto postupem se připraví tyto sloučeniny:

sloučenina	výtěžek (%)	$[\alpha]_D$ °
1,1-diethyl-3-(2-brom-8 α -ergolinyl)močovina	89	+ 47
1,1-diethyl-3-(2-brom-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)močovina	79	+ 263
1,1-diethyl-3-(2-brom-6-methyl-8 α -ergolinyl)močovina	92	
1,1-diethyl-3-(2-brom-6-ethyl-8 α -ergolinyl)močovina	84	+ 3
1,1-diethyl-3-(2-brom-6-ethyl-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)-močovina	73	
1,1-diethyl-3-(2-brom-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)močovina	75	+ 1
1,1-diethyl-3-(2-brom-6-n-propyl-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)-močovina	80	
1,1-diethyl-3-[2-brom-6-(2-propenyl)-8 α -ergolinyl]močovina	17	0
1,1-diethyl-3-[2-brom-6-(2-propenyl)-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl]močovina	12	

Příklad 10

Ve 20 ml bezvodého dioxanu se rozpustí 1 mmol výchozí sloučeniny, přidá se 1,5 ml N-jodsukcinimidu při teplotě místnosti a směs se 30 minut míchá. Pak se reakční směs vlije do nasyceného roztoku hydro-

uhlčitanu, extrahuje methylenchloridem a vzniklá organická fáze se vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se zbytek chromatografuje na silikagelu.

Získají se tak tyto sloučeniny:

sloučenina	výtěžek (%)	$[\alpha]_D$ °
1,1-diethyl-3-(2-jod-6-methyl-8 α -ergolinyl)močovina	76	+ 8
1,1-diethyl-3-(2-jod-6-methyl-9,10-didehydro-8 α -ergolinyl)-močovina	23	+ 168

Příklad 11

V 1 ml methylenchloridu se rozpustí 0,5 mmolu 2-halogenenergolinového derivátu a ke

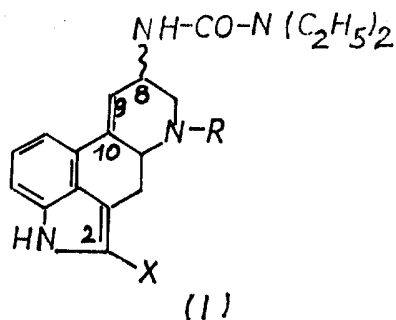
vzniklému roztoku se přidá roztok 0,25 mmolu kyseliny vinné v 1 ml methanolu. Vyloučí se vlnan, popřípadě až po přidání malého množství diisopropyletheru.

Takto se připraví níže uvedené viny:

sloučenina	výtěžek (%)	$[\alpha]_D^{20}$
vínan 1,1-diethyl-3- -(2-chlor-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny	74	+ 27
vínan 1,1-diethyl-3- -(2-chlor-6-methyl-8 β -ergolinyl)močoviny	65	- 54
vínan 1,1-diethyl-3- -(2-chlor-6-methyl-9,10-didehydro-8 α - -ergolinyl)močoviny	50	+ 245
vínan 1,1-diethyl-3- -(2-chlor-6-methyl-9,10-didehydro-8 β - -ergolinyl)močoviny	45	+ 92
vínan 1,1-diethyl-3- -(2-jod-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny	78	+ 34
vínan 1,1-diethyl-3- -(2-jod-6-methyl-9,10-didehydro-8 α - -ergolinyl)močoviny	71	+ 124
hydrovínan 1,1-diethyl-3- -(2-brom-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)močoviny	65	+ 18
vínan 1,1-diethyl-3- -(2-brom-6-n-propyl-9,10-didehydro-8 α - -ergolinyl)močoviny	66	+ 165
vínan 1,1-diethyl-3- -[2-chlor-6-(2-propenyl)-8 α -ergolinyl]- močoviny	65	+ 13
hydrovínan 1,1-diethyl-3- -[2-chlor-6-(2-propenyl)-9,10-didehydro- -8 α -ergolinyl]močoviny	49	+ 182
vínan 1,1-diethyl-3- -[2-brom-6-(2-propenyl)-8 α -ergolinyl]- močoviny	60	+ 12

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů (2-halogen-ergolinyl)-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce I

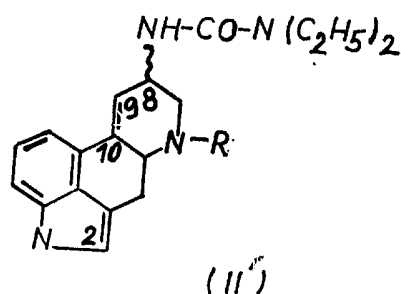


kde

R znamená vodík, alkylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinu s až 3 atomy uhlíku,

X znamená atom halogenu, s výhodou chlor nebo brom,

znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu mezi sousedícími atomy uhlíku a močoviny-
vý zbytek, vázaný v poloze 8, může být v poloze α nebo β , a jejich soli, vyznačující se tím, že se halogenuje derivát (ergolinyl)-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce II

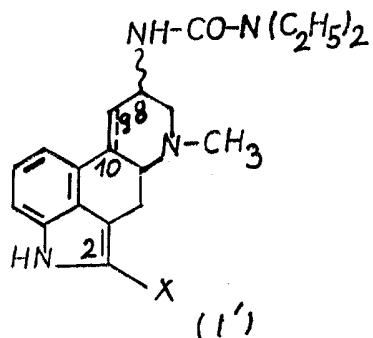


kde

R má výše uvedený význam a popřípadě se takto získané sloučeniny převedou na své soli.

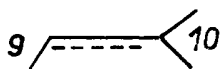
2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu derivátů (2-halogen-ergolinyl)-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce I'

15



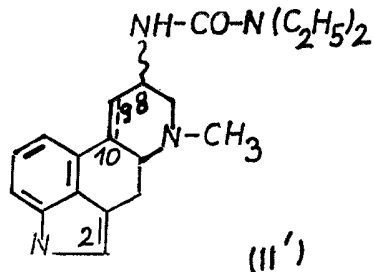
kde

X znamená atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo bromu,



16

znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu mezi sousedícími atomy uhlíku a močoviny-
vý zbytek, vázaný v poloze 8, může být v poloze α nebo β ,
a jejich solí, vyznačující se tím, že se halogenuje přímo derivát [ergoliny]-N',N'-diethylmočoviny vzorce II'



a popřípadě se takto získaná sloučenina převede na svou sůl.