



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

259899
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 03 10 86
(21) (PV 4031-87.O)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 10 85
(P 35 35 929.3)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 15 03 88
(45) Vydáno 15 05 89

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 457/12
//A 61 K 31/17
A 61 K 31/435

(72) Autor vynálezu HUTH ANDREAS dr., SAUER GERHARD dr., WACHTEL HELMUT dr.,
ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73) Majitel patentu SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

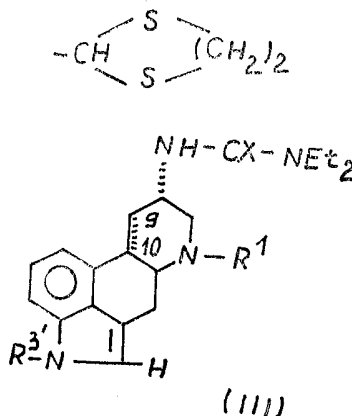
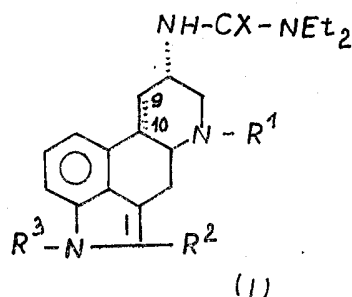
(54) Způsob výroby nových 1,2-disubstituovaných derivátů ergolinu

1

Způsob výroby nových 1,2-disubstituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I, ve kterém X znamená O nebo S, R¹ znamená C₁–C₄-alkyl, R² = Hal, C₂–C₄-acyl, C₁–C₄-alkyl, C₂–C₃-alkenyl, C₂–C₃-alkinyl, —S—R⁵, kde R⁵ znamená C₁–C₄-alkyl, který je popřípadě substituován fenylem, nebo znamená fenyl, dále pak R² znamená skupinu vzorce (a), —CHO nebo —CH₂OH, R³ znamená C₁–C₄-alkyl nebo C₂–C₄-acyl, Et znamená ethyl a C₉—C₁₀

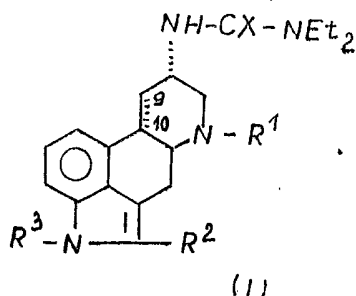
znamená jednoduchou vazbu C—C nebo dvojnou vazbu C=C, a když C₉—C₁₀ znamená jednoduchou vazbu C—C, pak atom vodíku v poloze 10 zaujímá α-konfiguraci, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce III působí po předchozí formylaci dithiolem, získané sloučeniny se popřípadě v rámci významu obecných symbolů převedou na jiné sloučeniny vzorce I, získané deriváty močoviny se popřípadě převedou na deriváty thiomčoviny nebo/a na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami. Vyráběné sloučeniny se mohou používat jako léčiva.

2



Vynález se týká způsobu výroby nových 1,2-disubstituovaných derivátů ergolinu dále uvedeného obecného vzorce I, které mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových 1,2-disubstituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I



ve kterém

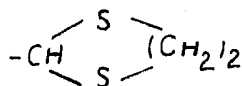
X znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² znamená atom halogenu, acylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, skupinu S—R⁵, přičemž

R⁵ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, nebo znamená fenylovou skupinu,

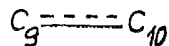
dále znamená skupinu vzorce



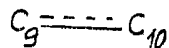
dále znamená skupinu —CHO nebo CH₂OH,

R³ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

Et znamená ethylovou skupinu a



znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík=uhlík, a jestliže



znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík, pak atom vodíku v poloze 10 zaujímá α-konfiguraci,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

Alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku se rozumí například skupina methylová, skupina ethylová, skupina isopropylová, skupina n-propylová, skupina n-butylová, skupina isobutylová a skupina terc-butylová.

Acylové skupiny se odvozují od alifatických karboxylových kyselin výhodně se 2 až 4 atomy uhlíku, přičemž jako příklady takových kyselin lze uvést kyselinu octovou, kyselinu propionovou a kyselinu máselnou.

Jako halogeny ve významu substituentu R² jsou výhodné chlor, brom nebo jod.

Farmaceuticky přijatelnými solemi sloučenin obecného vzorce I, které se vyrábějí postupem podle vynálezu, jsou adiční soli s kyselinami, a odvozují se od obvykle používaných kyselin. Takovými kyselinami jsou například anorganické kyseliny, jako například chlorovodíková kyselina, dusičná kyselina, fosforečná kyselina, sírová kyselina, bromovodíková kyselina, jodovodíková kyselina, dusitá kyselina nebo fosforitá kyselina, nebo organické kyseliny, jako například alifatické monokarboxylové nebo dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituované alkankarboxylové kyseliny, hydroxyalkan-karboxylové kyseliny nebo alkandikarboxylové kyseliny, aromatické kyseliny nebo alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny. Fyziologicky nezávadnými solemi těchto kyselin jsou tudíž například následující: sulfát, pyrosulfát, hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, nitrát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, fluorid, acétát, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyrát, kaprylát, heptanoát, propiolát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandlát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, tereftalát, benzensulfonát, toluensulfonát, chlorbensensulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, β-hydroxybutyrát, glykolát, malát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát nebo naftalen-2-sulfonát.

Ve srovnání se známými ergoliny, které nejsou substituovány v poloze 2, jako například ve srovnání s lisuridem a terguridem, se sloučeniny vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu vyznačují centrální antidopaminergní účinností nebo/a účinkem projevujícím se v blokovaní α₂-receptorů.

Centrální blokádou dopaminových receptorů je možno ilustrovat pomocí interakčního testu za použití agonisty receptorů dopaminu, tj. apomorfínu, na myších po jednorázovém předběžném intraperitoneálním podání (parametr: potlačení hypotermie vyvolané podáním 5 mg/kg i. p. apomorfínu). Samci myši (kmen NMRI) se předběžně ošetří podáním různých dávek látky, která sama neovlivňuje termoregulaci pokusných

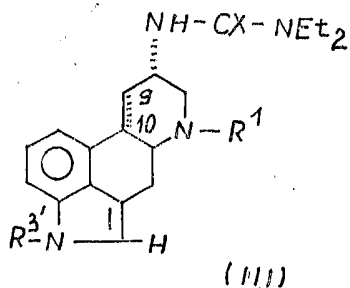
zvířat, popřípadě nosnou látkou. O 30 minut později se všem zvířatům podá apomorfin v dávce 5 mg/kg i. p. Po 60 minutách po podání látky popřípadě nosné látky (= 30 minut po podání apomorfinu) se měří teplota v konečniku pomocí termosondy. Zatímco myši, kterým byla podána pouze nosná látka, vykazují hypotermii, byl u zvířat ošetřených podáním látky potlačen v závislosti na dávce účinek apomorfinu na pokles tělesné teploty.

Centrální blokáda α_2 -receptorů se může ilustrovat pomocí interakčního testu za použití clonidinu, jakožto agonisty α_2 -receptorů, na myších po jednorázovém intraperitoneálním předběžném podání (parametr: potlačení hypotermie vyvolané podáním 0,1 miligramu na kg i. p. clonidinu). Samcům myši (kmen NMRI) byly předběžně podány různé dávky látky, která sama neovlivňuje termoregulaci pokusných zvířat, popřípadě nosné látky. O 30 minut později byl všem zvířatům podán clonidin v dávce 0,1 mg/kg i. p. 60 minut po podání látky, popřípadě nosné látky (= 30 minut po podání clonidinu) se měří teplota v konečniku pomocí termosondy. Zatímco myši, které byly ošetřeny pouze podáním nosné látky vykazovaly hypotermii, byl u zvířat ošetřených předem látkou potlačen v závislosti na dávce účinek clonidinu na pokles tělesné teploty.

Na základě těchto zjištění se mohou sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu používat jako neuroleptika k léčení psychoschizofrenního typu, nebo jako antidepresiva.

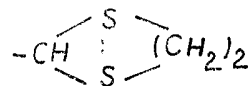
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými metodami.

Podle tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami připravují tím, že se na sloučeninu obecného vzorce III



ve kterém

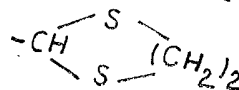
X, Et a R^1 mají shora uvedený význam a $R^{3'}$ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, působí po předchozí formylaci dithiolem, a popřípadě poté se takto získané sloučeniny, ve kterých R^2 znamená skupinu vzorce



reduktivně převedou na sloučeniny s methylovou skupinou nebo se hydrolyzují na sloučeniny s formylovou skupinou a ty se popřípadě redukují na sloučeniny se skupinou $-\text{CH}_2\text{OH}$ a sloučeniny, ve kterých $R^{3'}$ znamená vodík, se acylují, a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou na deriváty thiomocoviny nebo/a na fyziologicky snášenlivé adiční soli s kyselinami.

Při postupu podle vynálezu se do polohy 2 zavádějí žádané substituenty.

Výroba sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená skupinu vzorce



se provádí například reakcí sloučenin obecného vzorce III s ethylesterem mravenčí kyseliny a s Lewisovými kyselinami, jako chloridem titaničitým, při teplotě místnosti v inertních rozpouštědlech, jako v chloroformu, methylenchloridu apod.

Z dithiolan-derivátu lze získat 2-methyl-derivát reakcí s Raney-niklem při teplotě místnosti v inertních rozpouštědlech, jako alkoholech, například methanolu, ethanolu apod.

2-formylderivát lze získat z dithiolan-derivátu, například působením vodného oxidu křemičitého a následující reakcí se sulfonylchloridem. Reakce se provádí obecně při teplotě místnosti v inertních rozpouštědlech, jako v chlorovaných uhlovodících například v chloroformu, methylenchloridu, ethylenchloridu apod.

Aldehyd se může redukovat na odpovídající alkohol, například působením lithiualuminiumhydridu v inertních rozpouštědlech, jako etherech, například v tetrahydrofuranu, diethyletheru apod., nebo působením natriumborhydridu v rozpouštědlech, jako alkoholech, například v methanolu, ethanolu apod.

Převádění 8 α -ureidoderivátů na odpovídající thiony se provádí reakcí s oxychloridem fosforečným a následujícím působením kaliumxanthogenátu. Reakce se provádí při nízkých teplotách s občasným zvýšením teploty v inertních rozpouštědlech, jako v etherech.

Deriváty thiomocoviny se mohou vyrábět také štěpením mocoviny a následující reakcí aminu s činidlem zavádějícím thioskupinu a dalším aminem.

Všechny reakce se obecně provádějí pod atmosférou inertního plynu, jako argonu nebo dusíku.

Za účelem tvorby solí se sloučeniny vzorce I rozpustí v malém množství methanolu nebo methylenchloridu a k získanému roztoku se přidá koncentrovaný roztok žádané kyseliny v methanolu při teplotě místnosti.

Výchozí sloučeniny jsou známé nebo se mohou vyrábět podle známých metod.

Následující příklady vynález blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

K roztoku 6,9 g 1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)močoviny ve 200 ml chloroformu se při teplotě místnosti pod atmosférou argonu postupně přidá 7 ml ethylesteru mravenčí kyseliny a 3,6 ml (44 mmolů) ethandithiolu. Potom se pozvolna přikape 8,8 ml (80 mmolů) chloridu titaničitého rozpuštěného ve 100 ml chloroformu. Reakční směs se dále míchá 20 hodin při teplotě místnosti. I když výchozí látka není v tomto okamžiku ještě zcela zreagována, reakční směs se zpracuje, aby se zamezilo dalšímu vzniku disubstituované sloučeniny. Za tím účelem se reakční směs ochladí na ledové lázni a postupně se k ní přikape 50 mililitrů methanolu a 40 ml vody. Potom se směs zalkalizuje 25% roztokem amoniaku a provede se extrakce methylenchloridem. Organická fáze se promyje vodou a vysuší se síranem hořečnatým. Zbytek po odpaření se nechá vykrystalovat z vroucí směsi methanolu a ethylacetátu. Získá se 3,0 g 1,1-diethyl-3-[2-(1,3-dithiolan-2-yl)-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl]močoviny (výtěžek 37 %).

$[\alpha]_D = +21^\circ$ (0,5 %, v chloroformu).

Příklad 2

7,5 ml suspenze Raney-niklu se čtyřikrát promyje vždy 30 ml methanolu. Potom se přidá 15 ml methanolu a potom roztok 690 miligramů (1,5 mmolu) 1,1-diethyl-3-[2-(1,3-dithiolan-2-yl)-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl]močoviny v 15 ml methanolu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a znovu se přidá 7,5 ml suspenze Raney-niklu, která byla před tím promyta jako shora 4 $\times$ vždy 30 ml methanolu. Po dalších 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se katalyzátor odfiltruje přes sloupec silikagelu a sloupec se důkladně promyje methanolem. Filtrát se odpaří a odparek se nechá vykrystalovat ze směsi methanolu a ethylacetátu. Získá se 150 mg 1,1-diethyl-3-(1,2,6-trimethyl-8 α -ergolinyl)močoviny (výtěžek 27 %).

$[\alpha]_D = +12^\circ$ (0,5 %, v chloroformu).

Příklad 3

2,12 g (5 mmol) 1,1-diethyl-3-[2-(1,3-dithiolan-2-yl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]močoviny se rozpustí pod atmosférou argonu ve 40 ml chloroformu. K tomuto roztoku se přidá za energického míchání 3,5 g silikagelu a to přikapáním ve formě suspenze v 3,5 ml vody. V průběhu 30 minut se potom k reakční směsi přikape roztok 1,18 ml sulfurylchloridu ve 30 ml chloroformu. Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se přidá 7,5 g uhlíčitanu draselného a směs se intenzivně míchá 20 minut. Sraženina se odfiltruje a promyje se chloroformem. Sraženina se zvlhčí ethanolem a přidá se do 300 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, který se potom několikrát extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty a chloroformový filtrát se společně vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Pak se provede krystalizace z ethylacetátu. Získá se 1,16 g 1,1-diethyl-3-[6-methyl-2-formyl-8 α -ergolinyl]močoviny (výtěžek 61 %).

$[\alpha]_D = +13^\circ$ (0,5 %, v chloroformu).

Příklad 4

320 mg (8 mmolů) lithiualuminiumhydridu se suspenduje pod argonem ve 20 ml absolutního čerstvě destilovaného tetrahydrofuranu. Při teplotě místnosti se přikape roztok 1,53 g (4 mmoly) 1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-formyl-8 α -ergolinyl)močoviny ve 40 ml čerstvě destilovaného absolutního tetrahydrofuranu. Potom se reakční směs míchá 1¼ hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se potom ochladí na ledové lázni a přidá se k ní 20 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Potom se přidá 20 ml 2N roztoku kyseliny vinné a reakční směs se převrství ethylacetátem. Za účelem neutralizace se přikape 80 ml 1N roztoku amoniaku. Ethylacetátová fáze se oddělí a vodná fáze se dále extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem sodným. Zahuštěný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla za tlaku. 1,0 g surového produktu se nechá vykrystalovat z ethylacetátu, přičemž se získá 0,72 gramu 1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-hydroxymethyl-8 α -ergolinyl)močoviny (výtěžek 47 %).

$[\alpha]_D = +19^\circ$ (0,5 %, v chloroformu).

Příklad 5

3-(6-methyl-1-propyl-2-ethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylthiomocovina

K 200 mg 1,1-diethyl-3-[2-ethyl-6-methyl-1-propyl-8 α -ergolinyl]močoviny v 10 ml me-

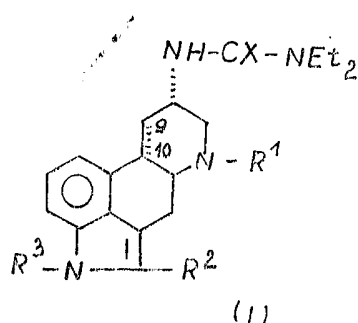
thylenchloridu se při teplotě -12°C přidá 0,13 ml oxychloridu fosforečného. Teplota reakční směsi se nechá během jedné hodiny vystoupit na teplotu místnosti a při této teplotě se pak reakční směs míchá 16 hodin. Po odpaření se zbytek rozmíchá s etherem, pak se suspenze zfiltruje a pevný podíl se vysuší ve vakuu nad peletkami hydroxidu draselného. Vysušená látka se potom smísí s přídavkem roztoku 245 mg kalium-xanthogenátu v 15 ml acetonitrilu při teplotě -10°C a míchá se 2 hodiny při této teplotě. Po odpaření se směs rozdělí mezi

směs methylenchloridu a roztoku hydrogen-uhlčitanu sodného, organická fáze se zahustí a zbytek se chromatografuje přes silikagel za použití směsi methylenchloridu a ethanolu v poměru 10 : 1 jako elučního činidla. Po překrystalování z malého množství směsi ethanolu a hexanu se získá 100 mg 3-(6-methyl-1-propyl-2-ethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny o teplotě tání 173 až 175°C .

$[\alpha]_{\text{D}} = +48^{\circ}$ ($c = 0,2$, pyridin).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových 1,2-disubstituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I



ve kterém

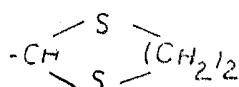
X znamená atom kyslíku nebo atom síry,

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 znamená atom halogenu, acylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, alkylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, skupinu $S-R^5$, přičemž

R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, nebo znamená fenylovou skupinu,

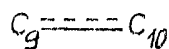
dále znamená skupinu vzorce



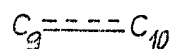
dále znamená skupinu $-\text{CHO}$ nebo CH_2OH ,

R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

Et znamená ethylovou skupinu a

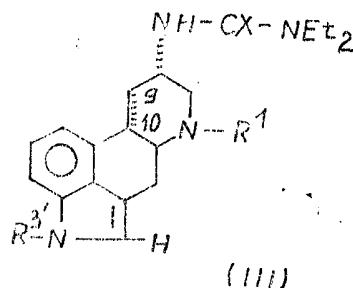


znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík=uhlík, a jestliže



znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík, pak atom vodíku v poloze 10 zaujímá α -konfiguraci,

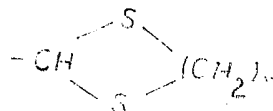
jakož i jejich farmaceuticky přijatelných a dičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce III



ve kterém

X, R^1 a Et mají shora uvedený význam a

R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, působí po předchozí formylaci dithiolem, a popřípadě poté se takto získané sloučeniny, ve kterých R^2 znamená skupinu vzorce



kde n znamená číslo 2, reduktivně převedou na sloučeniny s methylovou skupinou nebo se hydrolyzují na sloučeniny s formylovou skupinou a ty se popřípadě redukují na sloučeniny se skupinou $-\text{CH}_2\text{OH}$ a sloučeniny, ve kterých R^5 znamená vodík, se a-

cylují, a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou na jiné sloučeniny obecného vzorce I v rámci významu obecných symbolů, popřípadě na deriváty thiomochoviny nebo/a na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III za vzniku

1,1-diethyl-3-[2-(1,3-dithiolan-2-yl)-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl]mochoviny,

1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-formyl-8 α -ergolinyl)mochoviny,

1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-hydroxymethyl-8 α -ergolinyl)mochoviny.