

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248050
(11) (B2)



**ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY**

(22) Přihlášeno 04 04 85
(21) (PV 2527-85)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 04 84
(P 34 13 658.4)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 15 05 86
(45) Vydáno 15 08 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 457/12
C 07 D 457/02//
A 61 K 31/48

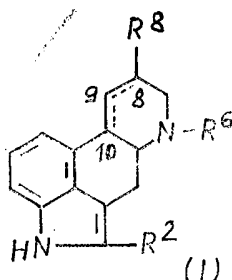
(72) Autor vynálezu SAUER GERHARD dr., HUTH ANDREAS dr., WACHTEL HELMUT dr., SCHNEIDER HERBERT HANS dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73) Majitel patentu SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu, které mají cenné farmakologické účinky a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I



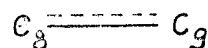
v němž



znamenají jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, nebo dvojnou vazbu uhlík-uhlík, nikoli však

2

kumulovanou dvojnou vazbu a substituent v poloze 8 zaujímá α - nebo β -polohu, jestliže

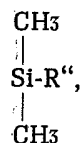


znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík,

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxyskupinou, dále znamená alkylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, skupinu CONHR', CSNHR', COOR', přičemž

R' znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

dále znamená skupinu

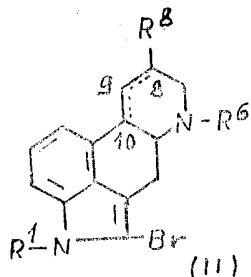


přičemž

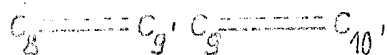
R'' znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R^6 znamená methylovou skupinu nebo skupinu $\text{NH}-\text{CO}-\text{NC}_2\text{H}_5$ nebo $\text{NH}-\text{CS}-\text{NC}_2\text{H}_5$, jakož i jejich soli, který spočívá v tom, že se na derivát 2-bromergolinu obecného vzorce II



v němž

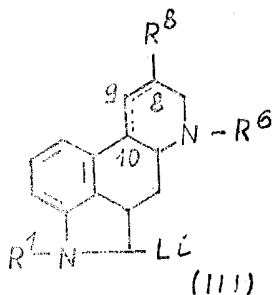


R^6 a R^8 mají shora uvedený význam a R^1 znamená skupinu $\text{Si}(\text{R}')_2\text{R}$,

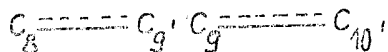
příčemž

R' znamená methylovou skupinu nebo fenyllovou skupinu a

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dále znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo arylsulfonylovou skupinu, působí alkylolithiem nebo fenyllithiem při teplotách pod 0°C , výhodně při teplotách od -110 do -70°C , a na takto získaný 2-lithium-ergolinový derivát obecného vzorce III



v němž



R^1 , R^5 a R^8 mají shora uvedený význam, se působí elektrofilním činidlem zvoleným ze skupiny tvořené oxidem uhličitým, ethy-

lenoxidem, methylisokyanátem, methylthioisokyanátem, dimethylalkylchlorsilanem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylbromidem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyljodidem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylbromidem se 2 až 3 atomy uhlíku, alkenyljodidem se 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkyldisulfidem s 1 až 4 atomy uhlíku při teplotách od -110 do -50°C v inertním rozpouštědle a popřípadě se volná karboxylová funkce v poloze 2 esterifikuje působením alifatického alkoholu vzorce ROH , ve kterém R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a poté se popřípadě působením fyziologicky snášitelné kyseliny převede na adiční sůl s kyselinou.

Alkylovými skupinami s až 4 atomy uhlíku jsou alkylové skupiny odvozené od alifatických uhlovodíků, jako je například methyl, ethyl, n-propyl a isopropyl, n-butyl, isobutyl a terc.butyl.

Solemi sloučenin vzorce I, které se vyrábějí postupem podle vynálezu, jsou adiční soli s kyselinami, a odvozují se od fyziologicky nezávadných kyselin. Takovými fyziologicky nezávadnými kyselinami jsou 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, hydroxyalkankarboxylové 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, acetat, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyrylát, kaproát, 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, chlorbenzensulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, β -hydroxybutyrát, glykolát, malát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát nebo naftalen-2-sulfonát.

Nové sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu jsou biologicky účinnými sloučeninami v oblasti centrálního nervového systému. Tyto sloučeniny mají zejména centrální antidopaminergní účinky nebo/a účinky blokující α_2 -receptory a mohou se tudíž používat v lékařství jako neuroleptika k léčení psychos schizofrenního typu nebo jako antidepresiva.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují ze sloučenin obecného vzorce III o sobě známými metodami.

Za tím účelem se nechá reagovat v prvním stupni derivát 2-bromergolinu vzorce II s alkylolithiem nebo s fenyllithiem při nízkých teplotách v inertním rozpouštědle za vzniku odpovídajícího derivátu 2-lithiumergolinu vzorce III. Jako alkylolithium přichází v úvahu zejména terc.butyllithium.

Substituent R^1 nacházející se v poloze 1 ve výchozích sloučeninách vzorce II má funkci chránící skupiny. Chránící skupina R^1 může být představována silylovou skupinou vzorce $Si(R')_2R$, přičemž R' znamená alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku. R^1 může však znamenat také alkylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku, aralkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, acylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo arylsulfonylovou skupinu, jako p-toluensulfonylovou skupinu.

Alkylovými skupinami s až 7 atomy uhlíku jsou vedle již uvedených nižších alkylových skupin ještě například n-pentyl, n-hexyl, 1-methylpentyl a 2,2-dimethylbutyl.

Aralkylovými skupinami jsou například benzyl a fenetyl.

Acylové skupiny se 2 až 5 atomy uhlíku se odvozují od alifatických karboxylových kyselin, jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná, kyselina kapronová a kyselina trimethyloctová.

Nízkými teplotami se rozumí teploty pod 0°C , zejména teploty v rozmezí od -110 do -70°C , jak se používají například při použití pevného oxidu uhličitého nebo kapalného dusíku v methanolu, etheru a dalších rozpouštědlech, jakožto chladicí prostředky.

Jako rozpouštědla se hodí všechna taková rozpouštědla, která jsou za uvedených reakčních podmínek inertní. Uvést lze například alifatické a aromatické uhlovodíky, jako hexan a toluen nebo ethery jako tetrahydrofuran, dioxan a diethylether. Výhodná je rovněž přísada stechiometrického množství tetramethylethylendiaminu, vztaženo na alkylolithium. Reakce je ukončena po krátké době, tj. asi po 2 až 10 minutách.

Takto vyrobený derivát 2-lithiumergolinu vzorce III je při nízkých teplotách stálou látkou. Reakční roztok se dále nezpracovává a ihned se používá pro příští reakční stupeň. V tomto reakčním stupni se derivát 2-lithiumergolinu nechá reagovat s elektrofilním činidlem, zvoleným ze skupiny tvořené oxidem uhličitým, ethylenoxidem, methylisokyanátem, methylthioisokyanátem, dimethylalkylchlorsilanem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylbromidem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyljodidem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylbromidem se 2 až 3 atomy uhlíku, alkenyljodidem se 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkyldisulfidem s 1 až 4 atomy uhlíku při teplotách v rozmezí od -110 do -50°C v inertním rozpouštědle.

Je-li reakční složka představována plynem, pak se tato složka zavádí v plynném stavu do reakční směsi, nebo se přivádí v pevném stavu, jako je tomu například v případě pevného oxidu uhličitého, a to do tlakové nádoby obsahující derivát 2-lithiumergolinu.

Představuje-li substituent v poloze 2 volnou karboxylovou funkci, pak lze tuto funkci popřípadě o sobě známými metodami esterifikovat působením alifatického alkoholu vzorce ROH, v němž R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Za tím účelem se například ergolin-2-karboxylová kyselina uvede v reakci s alkoholem v přítomnosti anorganické kyseliny jako kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny chloristé při teplotě místnosti.

Takto získané sloučeniny se buď ve formě volných bází, nebo ve formě svých adičních solí s kyselinami, které se popřípadě získávají reakcí fyziologicky snášenlivou kyselinou, jako například s kyselinou vinnou nebo s kyselinou maleinovou, čistí překrystalováním nebo/a chromatografií.

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

Výchozí látky potřebné k provádění postupu podle vynálezu jsou buď známé, nebo se mohou vyrábět metodami, které jsou pro odborníka běžné.

Výroba výchozí látky:

Z 27 ml 15% n-butyllithia v hexanu (67 mmol), 9,1 ml bezvodého diisopropylaminu a 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu se připraví za chlazení ledem roztok lithiumdiisopropylamidu. Tento roztok se ochladí na -20°C přikape se k němu roztok 12,7 gramu bromagroclavinu (30 mmol) ve 115 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu, reakční směs se míchá 15 minut při této teplotě a potom se přidá 7,3 ml terc.butyldimethylsilylchloridu (48 mmol) v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Tato směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a potom se míchá 2 dny. Produkt se rozdělí mezi ethylacetát a roztok hydrogenuhličitanu, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu a potom směsí methylenchloridu a methanolu jako elučního činidla. Získá se 2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin v 83% výtěžku.

$[\alpha]_D = -161^\circ$ (0,5 % v chloroformu).

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina.

Výtěžek: 72 % teorie;

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina;

Výtěžek: 63 % (z diisopropyletheru),

$[\alpha]_D = +6^\circ$ (0,5 % z chloroformu);

3-[2-brom-1-(terc.butyldifenylsilyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina

Výtěžek: 29 % teorie,

$[\alpha]_D = +183^\circ$ (0,5 % v chloroformu);

3-[2-brom-1-(terc.butyldifenylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina

Výtěžek: 19 % teorie,

$[\alpha]_D = 0,6^\circ$ (0,5 v chloroformu);

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina;

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylthiomčovina;

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-methyl-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina;

Výtěžek: 65 % teorie,

$[\alpha]_D = -80^\circ$ (0,5 % v chloroformu);

3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-n-propyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočovina;

Výtěžek: 77 % teorie,

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

2,7 g bromagroclavinu (8,5 mmol) se rozpustí ve 400 ml methylenchloridu, přidá se 0,4 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, 2,1 gramu práškového hydroxidu draselného a 2,1 ml chloridu trimethyloctové kyseliny a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Potom se ke směsi přidá led, znovu se míchá 30 minut při teplotě místnosti a vytřepává se spolu s roztokem hydrogenuhlitanu a dalším podílem methylenchloridu. Po odpaření a chromatografování na silikagelu za použití methylenchloridu a methanolu se získá 2,6 g 2-brom-8,9-didehydro-6,8-dimethyl-1-(trimethylacetyl)ergolinu (76 % teorie).

$[\alpha]_D = -104^\circ$ (0,5 % v chloroformu).

Analogickým způsobem se rovněž vyrobí následující acylderiváty:

2-brom-8,9-didehydro-6,8-dimethyl-1-(terc.butoxykarbonyl)ergolin,

Výtěžek: 69 % teorie,

$[\alpha]_D = -121^\circ$ (0,5 % v chloroformu);

2-brom-8,9-didehydro-6,8-dimethyl-1-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonyl)ergolin,

Výtěžek 74 % teorie (po chromatografování), popřípadě 41 % teorie po překrystallování z methanolu,

$[\alpha]_D = -142^\circ$ (0,5 % v chloroformu);

2-brom-8,9-didehydro-6,8-dimethyl-1-(2,4,6-trimethoxyfenylsulfonyl)ergolin,

Výtěžek: 81 % (z methanolu).

Za účelem použití sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu, jakožto léčiv se tyto sloučeniny převádějí na farmaceutické přípravky, které vedle účinné látky obsahují některou farmaceutickou, organickou nebo anorganickou inertní nosnou látku, vhodnou pro enterální nebo parenteriální aplikaci, jako například vodu, želatinu, arabskou gumu, mléčný cukr, škrob, hořečnatou sůl stearové kyseliny, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly atd. Farmaceutické přípravky se mohou vyskytovat v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapslí nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Popřípadě obsahují také ještě pomocné látky, jako konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufry.

Následující příklady postup podle vynálezu blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuji.

Příklad 1

800 mg 3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny (1,5 mmol) se rozpustí v 50 ml bezvodého toluenu, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu a zbytek se vyjme 75 ml bezvodého čerstvě destilovaného toluenu pod atmosférou argonu. K tomuto roztoku se přidá 1 mililitr bezvodého tetramethylethylendiaminu a směs se ochladí na -90°C . Potom se přidá 6,0 ml 1,4M roztoku terc.butyllithia v hexanu (8,4 mmol) a směs se míchá po dobu 2 minut. Získá se roztok 3-(1-terc.butyldimethylsilyl)-2-lithium-6-methyl-8 α -ergolinyl-1,1-diethylmočoviny, která se používá pro příští reakční stupeň.

K takto vyrobenému roztoku 2-lithiumergolinu se přidá roztok 0,6 ml methylisokyanátu (9 mmol) ve 4 ml toluenu a směs se míchá při teplotě -70°C po dobu 30 minut. Potom se přidá voda, provede se extrakce methylenchloridem, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu a methanolu jako elučního činidla. Izoluje se 142 mg methylamidu 8 α -(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-karboxylové kyseliny (24 % teorie). Překrystallováním z methylenchloridu a diisopropyletheru se získá 87 mg (15 % teorie).

$[\alpha]_{\text{D}} = +50^{\circ}$ (0,2 % v pyridinu).

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

methylamid 9,10-didehydro-8 α -(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-karboxylové kyseliny,

Výtěžek: 16 %,

$[\alpha]_{\text{D}} = +284^{\circ}$ (0,1 % v pyridinu);

methylamid 8 α -(3,3-diethylthioureido)-6-methylergolin-2-karboxylové kyseliny,

methylamid 8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin-2-karboxylové kyseliny,

Výtěžek: 51 %,

$[\alpha]_{\text{D}} = -162^{\circ}$ (0,5 % v chloroformu).

Nahrazením methylisokyanátu methylisothiokyanátem, se získají následující sloučeniny:

methylamid 8 α -(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-thiokarboxylové kyseliny,

Výtěžek: 52 %,

$[\alpha]_{\text{D}} = +2^{\circ}$ (0,2 % v pyridinu);

methylamid 9,10-didehydro-8 α -(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-thiokarboxylové kyseliny,

Výtěžek: 22 %,

$[\alpha]_{\text{D}} = +319^{\circ}$ (0,1 % v pyridinu);

methylamid 8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin-2-thiokarboxylové kyseliny,

Výtěžek: 58 %,

$[\alpha]_{\text{D}} = -328^{\circ}$ (0,2 % v pyridinu);

Nahrazením methylisokyanátu trimethylsilylisokyanátem se získá:

amid 8-(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-karboxylové kyseliny.

Nahrazením methylisokyanátu trimethylsilylisothiokyanátem se získá následující sloučenina:

amid 8-(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-thiokarboxylové kyseliny.

Při použití trimethylchlorsilanu místo methylisokyanátu se získá:

8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-trimethylsilylergolin,

Výtěžek: 15 %,

$[\alpha]_{\text{D}} = -177^{\circ}$ (0,5 % v chloroformu).

Při použití methyljodidu místo methylisokyanátu se získá:

3-(2,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina.

Při použití allylbromidu místo methylisokyanátu se získá:

8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-(2-propenyl)ergolin,

1,1-diethyl-3-[6-methyl-2-(2-propenyl)-8 α -ergolinyl]močovina.

Při použití ethylenoxidu místo methylisokyanátu zaváděním do roztoku lithiumderivátu při teplotě -70°C se získá:

8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-(2-hydroxyethyl)ergolin,

[3-(2-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethyl]močovina.

Při použití oxidu uhličitýho místo methylisokyanátu se získá:

Roztok 2-lithiumergolinu, který byl připraven shora popsáním způsobem, se rychle nalije na pokud možno suchý, pevný oxid uhličitý. Směs se uzavře do tlakové nádoby, kde se zahřeje na teplotu místnosti. Ráno příštího dne se tlaková nádoba opatrně otevře a její obsah se zpracuje obvyklým způsobem. Reakční produkt se pak chromatograficky čistí. Získá se:

8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin-2-karboxylová kyselina,

Výtěžek: 60 %,

$[\alpha]_{\text{D}} = -152^{\circ}$ (0,1 % v pyridinu);

9,10-didehydro-8 α -(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-karboxylová kyselina,

Výtěžek: 42 %,

$[\alpha]_D = +187^\circ$ (0,2 % v methanolu);

8 α -(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-karboxylová kyselina,

Výtěžek: 48 %,

$[\alpha]_D = +27^\circ$ (0,2 % v methanolu).

Náhradou methylisokyanátu dimethyldisulfidem se získá:

1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-methylthio-8 α -ergolinyl)močovina,

Výtěžek: 67 %,

z ní se získá sůl s kyselinou vinnou v 80% výtěžku,

$[\alpha]_D = +23^\circ$ (0,5 % v pyridinu).

Za použití tetraisopropylthiuramdisulfidu se získá:

8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin-2-yl-(N,N-diisopropyl-dithiokarbamat,

Výtěžek: 65 %,

8 α -(3,3-diethylureido)-6-methyl-2-ergolinyl),N,N-diisopropyl-dithiokarbamat.

Příklad 2

Esterifikací vhodných ergolin-2-karboxylových kyselin, získaných v příkladu 1, methanolem se získají příslušné methylestery stáním při teplotě místnosti v methanolicke chlorovodíkové kyselině:

methylester 8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin-2-karboxylové kyseliny,

Výtěžek: 42 %,

$[\alpha]_D = -266^\circ$ (0,5 % v chloroformu);

methylester 9,10-didehydro-8 α -(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-karboxylové kyseliny,

Výtěžek: 46 % teorie,

sůl s kyselinou vinnou, výtěžek: 57 %,

$[\alpha]_D = +217^\circ$ (0,1 % v pyridinu);

methylester 8 α -(3,3-diethylureido)-6-methylergolin-2-karboxylové kyseliny,

Výtěžek: 50 %,

sůl s kyselinou vinnou, výtěžek: 60 %,

$[\alpha]_D = +33^\circ$ (0,1 % v pyridinu).

Příklad 3

730 mg 2-brom-8,9-didehydro-6,8-dimethyl-1-(trimethylacetyl)ergolinu (1,5 mmol) se rozpustí pod atmosférou argonu v 60 ml bezvodého toluenu, k tomuto roztoku se přidá 1 ml bezvodého tetramethylethylendiaminu a směs se ochladí na -90°C . Potom se přidá 1,4 ml roztoku terc.butyllithia v hexanu (8,4 mmol) a směs se míchá po dobu 2 minut. Takto získaný roztok 8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-lithium-1-trimethylacetyl-ergolinu se rychle vylije na suchý pevný oxid uhličitý a uzavře se do tlakové nádoby. Příštího rána se tlaková nádoba opatrně otevře a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 8,9-didehydro-6,8-dimethylergolin-2-karboxylová kyselina v 51% výtěžku.

$[\alpha]_D = -151^\circ$ (0,1 % v pyridinu).

Příklad 4

Způsobem popsaným v příkladu 1 se z 3-[2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-methyl-8 β -ergolinyl]-1,1-diethylmočoviny a terc.butyllithia připraví odpovídající 2-lithiumderivát. Tato sloučenina se pak uvádí v reakci místo s methylisokyanátem s dimethyldisulfidem za vzniku 1,1-diethyl-3-(6-methyl-2-methylthio-8 β -ergolinyl)močoviny, výtěžek 54 % teorie.

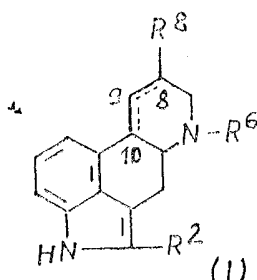
$[\alpha]_D = -100^\circ$ (0,1 % v methanolu).

Příklad 5

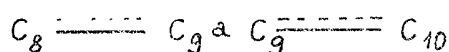
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se z 3-[(2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyl)-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny a terc.butyllithia získá odpovídající lithiumderivát a z něho se poté působením dimethyldisulfidu získá 1,1-diethyl-3-(2-methylthio-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)močovina.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových 2-substituovaných derivátů ergolinu obecného vzorce I



v němž



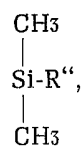
znamenají jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, nebo dvojnou vazbu uhlík-uhlík, nikoli však kumulovanou dvojnou vazbu a substituent v poloze 8 zaujímá α - nebo β -polohu, jestliže



znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík,

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována hydroxyskupinou, dále znamená alkenylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, skupinu CONHR' , CSNHR' , COOR' , přičemž

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dále znamená skupinu

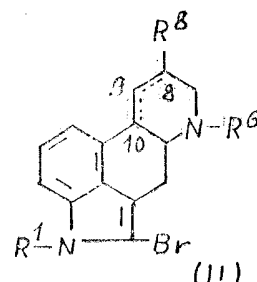


přičemž

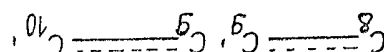
R'' znamená alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku;

R^6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R^8 znamená methylovou skupinu nebo skupinu $\text{NH}-\text{CO}-\text{NC}_2\text{H}_5$ nebo $\text{NH}-\text{CS}-\text{NC}_2\text{H}_5$, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se na derivát 2-bromergolinu obecného vzorce II



v němž

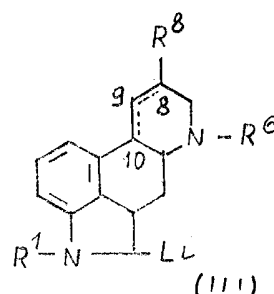


R^6 a R^8 mají shora uvedený význam a R^1 znamená skupinu $-\text{Si}(\text{R}')_2\text{R}$,

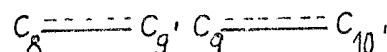
přičemž

R' znamená methylovou skupinu nebo fenyllovou skupinu a

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dále znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo arylsulfonylovou skupinu, působí alkyllithiem nebo fenyllithiem, při teplotách pod 0°C , výhodně při teplotách od -110 do -70°C , a na takto získaný 2-lithium-ergolinový derivát obecného vzorce III



v němž



R^1 , R^6 a R^8 mají shora uvedený význam, se působí elektrofilním činidlem zvoleným ze skupiny tvořené oxidem uhličitým, ethylenoxidem, methylisokyanátem, methylthioisokyanátem, dimethylakylchlorsilanem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylbromidem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyljodidem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylbromidem se 2 až 3 atomy uhlíku, alkenyljodidem se 2 až

3 atomy uhlíku nebo alkyldisulfidem s 1 až 4 atomy uhlíku při teplotách od -110 do -50°C v inertním rozpouštědle a popřípadě se volná karboxylová funkce v poloze 2 esterifikuje působením alifatického alkoholu obecného vzorce ROH, v němž R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a potom se popřípadě působením fyziologicky snášitelné kyseliny převede na adiční sůl s kyselinou.