



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1053756** **A**

3(51) C 07 D 519/02 // A 61 K 31/48

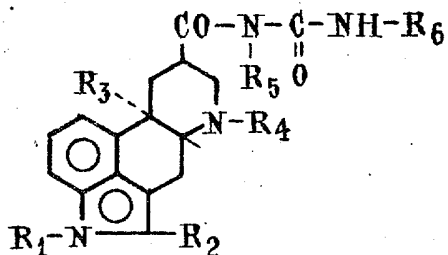
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3263908/23-04
(22) 01.04.81
(31) 8011234
(32) 03.04.80
(33) Великобритания
(46) 07.11.83. Бюл. № 41
(72) Фармиталя Карло Эрба С.п.А.
(Италия)
(71) Патриция Сальвати, Анна Мария
Каравацци, Альдемио Темперилли, Гер-
мано Босицио, Освальдо Сапини и Энрико
ди Салле (Италия)
(53) 547.945.1.07(088.8)
(56) 1. Бюлер К., Пирсон Д. Органи-
ческие синтезы. М., "Мир", ч. 2,
с. 385.

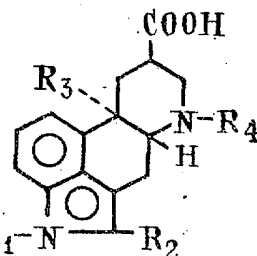
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОД-
НЫХ ЭРГОЛИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.
(57) 1. Способ получения производных
эрголина общей формулы



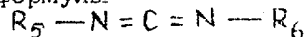
где R_1 и R_2 - водород или метил;
 R_3 - водород или метоксигруппа;

R_4 - C_1 - C_4 -алкил или C_2 - C_4 -
алкенил;

R_5 и R_6 - C_1 - C_4 -алкил, циклогексил
или (N-диметиламино)- C_1 - C_4 -алкил при
условии, что R_5 и R_6 одновременно не
(N-диметиламино)- C_1 - C_4 -алкил, или их
солей с органической или неорганической
кислотой, отличающийся тем, что
соединение общей формулы



где R_1 - R_4 имеют указанные значения,
вводят во взаимодействие с соединением
общей формулы



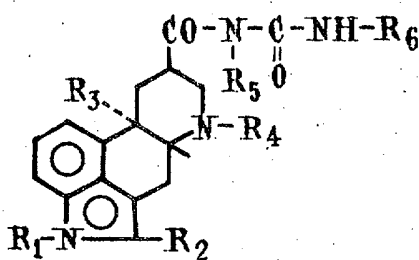
где R_5 и R_6 имеют указанные значения
с последующим выделением целевых про-
дуктов в свободном виде или в виде
солей с органической или неорганической
кислотой.

2. Способ по п. 1, отличаю-
щийся тем, что взаимодействие
проводят в тетрагидрофуране.

3. Способ по п. 1, отличаю-
щийся тем, что процесс осуществляют
при 50-100°C в течение 5-24 ч.

(19) **SU** (11) **1053756** **A**

Изобретение относится к способу получения новых производных эрголина общей формулы



где R_1 и R_2 — водород и метил;

R_3 - водород или метокси-
группа;

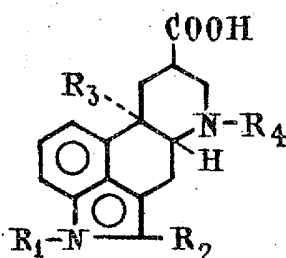
R_4 - C_1 - C_4 -алкил или C_2 - C_4 -алкенил;

R_5 и R_6 — C_1-C_4 -алкил, циклогексил или (N-диметиламино)- C_1-C_4 -алкил, при условии, что R_5 и R_6 одновременно — не (N-диметиламино)- C_1-C_4 -алкил или их солей с органической или неорганической кислотой, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

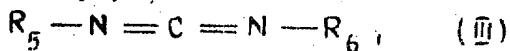
Известен способ получения амидных производных карбоновых кислот путем взаимодействия карбоновых кислот с производными карбодиимидов в таком растворителе, как тетрагидрофуран [1].

Цель изобретения — получение новых производных эрголиновых алкалоидов, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения производных эрголина общей формулы (1), основанном на известной реакции и заключающемся в том, что соединение общей формулы



где $R_1 - R_4$ имеют указанные значения, вводят во взаимодействие с соединением общей формулы



где R_5 и R_6 имеют указанные значения, с последующим выделением целевых продуктов в свободном виде или в виде их солей с органической или неорганической кислотой.

Кроме того, взаимодействие проводят в тетрагидрофуране, а процесс осу-

шествуют при 50-100°C в течение 5-24 ч.

Пример 1. 1.3-диизопропил-3-
-(6'-метилэрголин-8'-β-карбонил)-
5 мочевины $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_2$,
 $R_5 = R_6 = (CH_2)_3CH$.

Смесь 5 г 6-метил-8'^β-карбоксии-
эрголина и 2,3 г диизопропилкарбоди-
амида в 500 мл тетрагидрофурана кипя-
10 тят с обратным холодильником при пе-
ремешивании в атмосфере азота на про-
тяжении 24 ч. Результирующий раствор
упаривают в вакууме до сухого остатка,
остаток отбирают в хлороформе и 5%-ном
15 растворе гидроокиси натрия. Органичес-
кую фазу отделяют, осушают над без-
водным сульфатом натрия и упаривают
в вакууме. Остаток хроматографируют
на силикагеле (элюент: хлороформ с 1%
20 метанола) с получением целевого соеди-
нения, т.пл. 202-204°С, после крис-
сталлизации из диэтилового эфира.

Пример 2. 1,3-диизопропил-3-(1', 6'-диметилэргонин-8')β-карбонил)-мочевина $R_1 = R_4 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_5 = R_6 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$

Получают с 75%-ным выходом по методике примера 1, но используя 1,6-диметил-8 β -карбоксиэрголин вместо 6-метил-8 β -карбоксиэрголина. Цельное соединение имеет т.пл. 172-174°C.

Пример 3. 1,3-диизопропил-3-
 -(10'- α -метокси-6'-метилэрголин-8 β -
 -карбонил)-мочевина ($R_1 = R_2 = R_3 = H$,
 $R_4 = CH_3CH_2CH_2$, $R_5 = R_6 = (CH_3)_2CH$).

40 Целевое соединение получают с 79%-ным выходом по методике примера 1, но используя 10 α -метокси-6-метил-3 β -карбоксиэрголин вместо 6-метил-8- β -карбоксиэрголина, т.пл. 190-192°C.

45 П р и м е р 4. 1,3-диизопропил-3-
 -(10'-метокси-1', 6'-диметилерголин-
 -8'-карбонил)-мочевина ($R_1 = R_4 = \text{CH}_3$,
 $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3\text{O}$, $R_5 = R_6 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

50 Целевое соединение получают по методике примера 1, но используя 10 α-метокси-1,6-диметил-8 β-карбокси-эрголин вместо 6-метил-8 β-карбокси-эргolina, т.пл. 180-182°C, выход 80%.

55 Пример 5. 1,3-дизопропил-3-
 -(6'-н-пропилерголин-8'-β-карбонил)-
 мочевины ($R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = CH_3$, CH_2CH_2 ,
 $R_5 = R_6 = (CH_3)_2CH$).

Целевое соединение получают по методике примера 1, но используя 6-н-пропил-8 β-карбоксиэрголин вместо 6-метил-8 β-карбоксиэрголина, т.пл. 188-190°C, выход 82%.

Пример 6. 1,3-диизопропил-3-(2', 6'-диметилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_3=H$, $R_2=R_4=CH_3$, $R_5=R_6=(CH_3)_2CH$).

Целевое соединение получают по методике примера 1, но используя 2,6-диметил-8 β-карбоксиэрголин вместо 6-метил-8 β-карбоксиэрголина, т.пл. 192-194°C, выход 85%.

Пример 7. 1,3-дициклогексил-3-(6'-метилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_3$, $R_5=R_6=$ циклогексил).

Целевое соединение получают по методике примера 1, но используя дициклогексилкарбодимид вместо диизопропилкарбодимида, т.пл. 205-207°C, выход 77%.

Пример 8. 1,3-дициклогексил-3-(1', 6'-диметилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_4=CH_3$, $R_2=R_3=H$, $R_5=R_6=$ циклогексил).

Целевое соединение получают по методике примера 2, но используя дециклогексилкарбодимид вместо диизопропилкарбодимида, т.пл. 182-184°C, выход 83%.

Пример 9. 1,3-дициклогексил-3-(10' α-метокси-6'-метилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3O$, $R_4=CH_3$, $R_5=R_6=$ циклогексил).

Целевое соединение получают по методике примера 3, но используя дециклогексилкарбодимид вместо диизопропилкарбодимида, т.пл. 229-231°C, выход 75%.

Пример 10. 1,3-дициклогексил-3-(10' α-метокси-1', 6'-диметилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_4=CH_3$, $R_2=H$, $R_3=CH_3O$, $R_5=R_6=$ циклогексил).

Целевое соединение получают по методике примера 4, но используя дициклогексилкарбодимид вместо диизопропилкарбодимида, т.пл. 198-200°C, выход 80%.

Пример 11. 1,3-ди-трет-бутил-3-(6'-метилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_3$, $R_5=R_6=(CH_3)_3C$).

Целевое соединение получают по методике примера 1, но используя ди-трет-бутилкарбодимид вместо диизопропилкарбодимида, т.пл. 194-196°C, выход 75%.

Пример 12. 1,3-ди-трет-бутил-3-(10' α-метокси-6'-метилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3O$, $R_4=CH_3$, $R_5=R_6=(CH_3)_3C$).

Целевое соединение получают по методике примера 3, но используя ди-трет-бутилкарбодимид вместо диизопропилкарбодимида, т.пл. 138-140°C, выход 65%.

Пример 13. 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)-3-(6'-метилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_3$, $R_5=(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$, $R_6=C_2H_5$).

Целевое соединение получают по методике примера 1, но используя N-(3'-диметиламинопропил)-N-этилкарбодимид вместо диизопропилкарбодимида, т.пл. 179-181°C, выход 75%.

Пример 14. 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)-3-(10' α-метокси-6'-метилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3O$, $R_4=CH_3$, $R_5=(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$, $R_6=C_2H_5$).

Целевое соединение получают по методике примера 3, но используя N-(3'-диметиламинопропил)-N-этилкарбодимид вместо диизопропилкарбодимида, т.пл. 169-171°C, выход 78%.

Пример 15. 1,3-дициклогексил-3-(6'-аллилэрголин-8' β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_2=CH-CH_3$, $R_5=R_6=$ циклогексил).

Целевое соединение получают по методике примера 7, но используя 6-аллил-8'-карбоксиэрголин вместо 6-метил-8'-карбоксиэрголина, т.пл. 152-154°C, выход 80%.

Пример 16. 1,3-диметил-3-
-(6'-метилэрголин-8'β-карбонил)-моче-
вина ($R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=R_5=R_6=CH_3$).

Целевое соединение получают по мето-
дике примера 1, но используя диметил-
карбодиимид вместо диизопропилкарбоди-
имида, т.пл. 215-217°C, выход 74%.

Пример 17. 1,3-ди-трет-бутил-
-3-(10'α-метокси-1',6'-диметил-
эрголин-8'β-карбонил)-мочевина

($R_1=R_4=CH_3$, $R_2=H$, $R_3=CH_3O$,
 $R_5=R_6=(CH_3)_3C$).

Целевое соединение получают по ме-
тодике примера 4, но используя ди-трет-
бутилкарбодиимид вместо диизопропил-
карбодиимида, т.пл. выход 60%.

Пример 18. 1,3-ди-трет-
-бутил-3-(1',6'-диметилэрголин-8'
β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_4=CH_3$,

$R_2=R_3=H$, $R_5=R_6=(CH_3)_3C$).

Целевое соединение получают по ме-
тодике примера 2, но используя ди-трет-
бутилкарбодиимид вместо диизопропил-
карбодиимида, выход 65%.

Пример 19. 1-этил-3-(3'-ди-
метиламинопропил)-3-(6'-аллилэрголин-8'
β-карбонил)-мочевина ($R_1=R_2=R_3=H$,

$R_4=CH_2=CH-CH_2$, $R_6=C_2H_5$,
 $R_5=(CH_3)_2N-CH_2CH_2CH_2$).

Целевое соединение получают по мето-
дике примера 13, но используя 6-аллил-
-8'β-карбоксиэрголин вместо 6-метил-
-8'β-карбоксиэрголина, т.пл. 153-155°C,
выход 60% в виде дифосфата.

Пример 20. 1-(3'-диметил-
аминопропил)-3-этил-3-(6'-аллилэрга-
лин-8'β-карбонил)-мочевина

($R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_2=CH-CH_2$,
 $R_5=C_2H_5$, $R_6=(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$).

По методике примера 19, после от-
деления 1-этил-3-(3'-диэтиламинопро-
пил)-3-(6'-аллилэрголин-8'β-карбо-
нил)-мочевина, маточный раствор хро-
матографируют на силикагеле, используя
в качестве элюента $CHCl_3$ 1-2% $MeOH$,
с получением целевого соединения в
виде дифосфата, выход 30%, т.пл. 149-
151°C.

Пример 21. 1-этил-3-(3'-ди-
метиламинопропил)-3-(6'-н-пропил-
эрголин-8'β-карбонил)-мочевина

($R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_2CH_2CH_2$,

$R_6=C_2H_5$, $R_5=(CH_3)_3NCH_2CH_2CH_2$).

Целевое соединение получают по ме-
тодике примера 13, но используя
6-н-пропил-8'β-карбоксиэрголин вместо
6-метил-8'β-карбоксиэрголина, выход 70%
в виде дихлорида, т.пл. 205-207°C.

Пример 22. 1-этил-3-(3'-
-диметиламинопропил)-3-(6'-изопропил-
эрголин-8'β-карбонил)-мочевина

($R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=(CH_3)_2CH$,
 $R_6=C_2H_5$, $R_5=(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$).

Целевое соединение получают по ме-
тодике примера 13, но используя 6-
-изопропил-8'β-карбоксиэрголин, т.пл. 106-
108°C, выход 55%.

Пример 23. 1,3-дициклогек-
сил-3-(1'-метил-аллилэрголин-8'β-
карбонил)-мочевина ($R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$,
 $R_4=CH_2CH=CH_2$, $R_5=R_6=$ циклогексил).

Целевое соединение получают по ме-
тодике примера 7, но используя 1-метил-
-6-аллил-8'β-карбоксиэрголин вместо 6-
-метил-8'β-карбоксиэрголина, т.пл. 137-
139°C, выход 75%.

Соединения согласно изобретению и их
фармацевтически приемлемые соли явля-
ются полезными гипотензивными сред-
ствами и проявляют также антипролак-
тиновую активность от умеренной до хо-
рошей, и помимо этого противоопухолевую
активность от умеренной до хорошей, осо-
бенно по отношению к прогестероно-зависи-
мым опухолям.

Оценка противогипертонической (гипо-
тензивной) активности.

В каждой группе использовали по
четыре самопроизвольно гипертоничес-
ких крысы-самца расы SHR массой по
250-300 г. Обработку животных произ-
волили один раз в сутки на протяжении
четырех последовательных дней. Лекарст-
венный препарат вводили путем промыва-
ния желудка при суспензировании в
5%-ном гуминарабике (0,2 мл/100 г
массы тела) и измеряли кровяное дав-
ление (BP) и частоту пульса (HR) кос-
венным методом с использованием ман-
жеты на хвосте (прибор для регистрации
кровяного давления модели "W+W").
Давление крови и частоту пульса из-
меряли на первые и пятые сутки лече-
ния за 1 ч до, а также спустя 1 и 5 ч
после введения препарата. В качестве

препаратов для сравнения использовали гидролазин и α -метилдофа. Результаты приведены в табл. 1 и 2.

Оценка токсичности.

Мыши-самцы в каждой группе перорально обрабатывались лекарственными препаратами при различных уровнях дозировки для определения ориентировочной токсичности. Наблюдение состояния животных проводили в течение семи суток после введения препарата. Полученные данные сведены в табл. 3.

Результаты.

Противогипертоническая активность.

В приведенных табл. 1 и 2 представлены результаты определения активности исследуемых соединений в отношении кровяного давления и частоты пульса у самопроизвольно гипертонических крыс расы SHR (4 крысы в каждой группе).

В случае 1,3-дициклогексил-3-(10'- α -метокси-1', 6'-диметилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевины снижение кровяного давления наблюдается как для дозировки 2,5 мг/кг, так и для дозировки 5 мг/кг, этот эффект продолжительный, поскольку он еще отмечается на четвертые сутки как по прошествии один час, так и по прошествии пяти часов после введения.

Соединение 1,3-дициклогексил-3-(6'-метилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевину испытывали при дозах 2,5 и 5 мг/кг; для большей дозы наблюдалось существенное снижение кровяного давления как на первые сутки, так и на четвертые сутки лечения; для дозы 5 мг/кг противогипертонический эффект был менее выраженным.

Соединение 1,3-дициклогексил-3-(10'- α -метокси-6'-метилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевину при дозировке 2,5 мг/кг давало выраженное снижение кровяного давления на первые сутки лечения; гипотензивный эффект наблюдался даже на четвертые сутки, хотя и менее выраженный на первом часу после введения.

Соединение 1,3-диизопропил-3-(6'-метилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевину испытывали при дозировках 1 и 0,5 мг/кг и оно давало заметное снижение кровяного давления, зависящее от дозировки.

Соединение 1,3-ди-трет-бутил-3-(10'- α -метокси-6'-метилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевину испытывали при дозировках 10 и 2 мг/кг, что также давало снижение кровяного давления в

зависимости от дозы; наивысший гипотензивный эффект наблюдался на четвертые сутки, спустя час после введения 10 мг/кг.

5 Все испытывавшиеся соединения вызвали умеренную брадикардию. Соединение 1,3-дициклогексил-3-(6'-метилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевину в дозировке 2,5 мг/кг массы тела, оно давало снижение кровяного давления как на 1-е сутки, так и на 4-е сутки лечения, но более выражено на 4-е сутки. Наблюдалась продолжительная активность, которая имела пик даже спустя 5 ч после введения.

15 Определение кривой зависимости доза-эффект производили для оценки гипотензивной активности соединения 1,3-ди-трет-бутил-3-(10'- α -метокси-1', 6'-диметилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевины. Испытывавшиеся дозы составили 10, 1 и 0,1 мг/кг массы тела. Гипотензивный эффект зависит от дозы и является сильно выраженным при наивысшей испытанной дозе (10 мг/кг) как на 1-е сутки, так и на 4-е сутки лечения. При наинизшей дозе (0,1 мг/кг) эффект отсутствует.

30 Соединение 1,3-ди-трет-бутил-3-(1', 6'-диметилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевину ведет к снижению кровяного давления для обеих испытанных доз (12,5 и 1 мг/кг массы тела), этот эффект зависит от дозы. Наблюдаемый для наивысшей дозы гипотензивный эффект является весьма выраженным на 4-е сутки лечения и сохраняется даже спустя 5 ч после введения.

35 Сравнение с эталонными препаратами. Соединения 1,3-дициклогексил-3-(10'- α -метокси-1', 6'-диметилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевина, 1,3-дициклогексил-3-(6'-метилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевина, 1,3-дициклогексил-3-(10'- α -метокси-6'-метилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевина при дозировке 2,5 мг/кг дают гипотензивный эффект, сопоставимый с эффектом гидролазина при дозировке 5 мг/кг, но в отличие от гидролазина не проявляют признаков привыкания на 4-е сутки.

40 Соединение 1,3-диизопропил-3-(6'-метилэрголин-8'- β -карбонил)-мочевина на обеспечивает более сильную и продолжительную гипотензивную активность, чем гидролазин. Соединение 1,3-ди-трет-бутил-3-(10'- α -метокси-6'-метил-

эрголин-8' β -карбонил)-мочевина при дозе 10 мг/кг проявляет активность, сравнимую с активностью гидралазина при дозе 5 мг/кг на 1-е сутки, но более сильную на 4-е сутки в связи с отсутствием привыкания.

Гипотензивная активность соединений 1,3-дициклогексил-3-(6'-аллилэрголин-8' β -карбонил)-мочевина (25 мг/кг), 1,3-ди-трет-бутил-3-(10' α -метокси-1', 6'-диметоксиэрголин-8' β -карбонил)-мочевина (1 мг/кг) и 1,3-ди-трет-бутил-3-(1', 6'-диметилэрголин-8' β -карбонил)-мочевина (12,5 мг/кг) сопоставима с активностью гидралазина (5 мг/кг) на первые сутки лечения, но намного выраженнее на 4-е сутки.

Соединение 1,3-ди-трет-бутил-3-(10' α -метокси-1', 6'-диметоксиэрголин-8' β -карбонил)-мочевина при более высокой дозе (10 мг/кг) также давало гипотензивный эффект, превышающий эффект гидралазина как на 1-е сутки, так и на 4-е сутки лечения.

В сравнении с α -метилдофой, испытанной при дозах 30 и 100 мг/кг, соединения согласно изобретению все проявляют более сильный гипотензивный эффект. Что касается активности в отношении частоты пульса, то испытанные соединения согласно изобретению не дают какого-либо повышения частоты пульса, как это дают гидралазин и α -метилдофа, а напротив, наблюдается умеренная брадикардия.

Токсичность соединений согласно изобретению, выраженная в виде ориентировочной токсичности для мышей (табл. 3), не выше, чем у гидралазина, который по этому показателю в ряде случаев намного хуже соединений согласно изобретению. Испытанные соединения согласно изобретению характеризуются также лучшим терапевтическим показателем в сравнении с α -метилдофой.

Оценка антипролактиновой активности.

Соединения согласно изобретению обладают сильной антипролактиновой активностью у крыс и низкой рвотной активностью у собак. Ингибирующее действие соединений на секрецию пролактина оценивали косвенным путем определе-

нием ингибирующего действия на nidацию оплодотворенного яйца у крыс. Для производных эрголина эта активность считается коррелирующей с антипролактиновой активностью, причем пролактин является единственным гормоном гипофиза, участвующим в обеспечении протекания первой части беременности у крыс.

Использовали беременных крыс породы Sprague Dawley массой 200-250 г. Предназначенные для испытания соединения, растворенные в разбавленных минеральных кислотах, вводили перорально группам крыс по 6-8 особей на 5-е сутки беременности. На 14-е сутки животных убивали и изучали матку. Отсутствие мест закрепления оплодотворенных яиц считалось критерием антипролактиновой активности. Для оценки ЭД₅₀ испытывали несколько доз. В качестве эталонного соединения использовали бромокриптин.

Рвотную (эметическую) активность соединений исследовали путем перорального введения собакам-самцам (породы коротконогих гончих) массой 15-20 кг. После введения животных наблюдали в течение 6 ч. Использовали 4-6 собак на дозу для оценки величины ЭД₅₀. Полученные результаты приведены в табл. 4. Из табл. 4 видно, что новые производные эрголина в 19-285 раз активнее бромокриптина в качестве ингибиторов nidации. Эметическая активность соединений аналогична или ниже, чем у бромокриптина. Соответственно, весьма высоко отношение между активностью и переносимостью новых производных эрголина.

На основании приведенных выше данных можно видеть, что новые производные могут получить преимущественное клиническое применение во всех ситуациях, когда требуется снизить уровень пролактина, например при подавлении послеродовой лактации, подавлении галакторреи и лечении бесплодия вследствие гиперпролактинемии. Соединения согласно изобретению характеризуются также полезностью, подобно бромокриптину, для лечения болезни Паркинсона и акромегалии.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Доза (мг/кг)	1-е сутки Изменение ВР		4-е сутки (мм рт.ст.)	
		1 ч пос- ле вве- дения	5 ч пос- ле вве- дения	1 ч пос- ле вве- дения	5 ч пос- ле вве- дения
1,3-Дициклогексил- -3-(10' α -метокси- -1', 6'-диметилэрго- лин-8' β -карбонил)- мочевина	25 5	-26 -11	-41 -22	-51 -15	-40 -16
1,3-Дициклогексил- -3-(6' -метилэрго- лин-8' β -карбонил)- мочевина	25 5	-30 -12	-57 -10	-30 -15	-10 -7
1,3-Дициклогексил- -3-(10' α -метокси- -6' -метилэрголин-8' β -карбонил)- мочевина	25	-30	-37	-5	-23
1,3-диизопропил-3- -(6' -метилэрголин- -8' β -карбонил)- мочевина	1 0,5	-40 -27	-37 -20	-40 -20	-32 0
1,3-Ди-трет-бутил- -3-(10' α -метокси- -6' -метилэрголин- -8' β -карбонил)- мочевина	10 2	-26 -17	-37 -17	-71 -10	-28 -24
1,3-дициклогексил- -3-(6' -аллилэрголин- -8' β -карбонил)- мочевина	25,0	-35	-27	-47	-38
1,3-Ди-трет-бутил- -3-(10' α -метокси- -1'', 6'-диметилэрго- лин-8' β -карбонил)- мочевина	0,1 1,0 10,0	-5 -20 -47	-7 -19 -60	-4 -43 -59	-10 -66 -93
1,3-Ди-трет-бутил-3- -(1', 6'-диметилэрго- лин-8' β -карбонил)- мочевина	1,0 12,5	-15 -19	-10 -19	-8 -38	-14 -47
Гидралазин	1 5	-5 -40	-15 -20	-5 -20	0 -7
α -Метилдофа	30 100	-10 -10	-20 -25	-10 -20	0 -25

Т а б л и ц а 2

Соединение	Доза (мг/кг)	1-е сутки Изменение Н		4-е сутки (ударов/мин)	
		1 ч пос- ле вве- дения	5 ч пос- ле вве- дения	1 ч после введения	5 ч пос- ле вве- дения
1,3-Дициклогексил- -3-(10' α -метокси- -1', 6'-диметилэрго- лин-8' β -карбонил)- мочевина	25 5	-2 -5	-12 -20	-17 -20	-20 +15
1,3-Дициклогексил- -3-(6'-метилэрголин- -8' β -карбонил)- мочевина	25 5	+5 0	-20 -10	-17 0	-2 0
1,3-Дициклогексил- -3-(10' α -метокси- -6-метилэрголин- -8' β -карбонил)- мочевина	25	-20	-10	0	-20
1,3-Диизопропил- -3-(6'-метилэрголин- -8' β -карбонил)- мочевина	1 0,5	-30 -20	-35 -12	-35 -20	-30 -7
1,3-Ди-трет-бутил- -3-(10' α -метокси- -6'-метилэрголин- -8' β -карбонил)-моче- вина	10 2	0 -10	-30 -104	+17 -20	-10 -12
1,3-Дициклогексил- -3-(6'-аллилэрголин- -8' β -карбонил)- мочевина	25	-20	-20	-27	-10
1,3-Ди-трет-бутил- -3-(10' α -метокси- -1', 6'-диметилэрго- лин-8' β -карбонил)- мочевина	0,1 1,0 10,0	-2 -20 +15	+3 -23 -13	-4 -27 -2	-8 -22 +6
1,3-Ди-трет-бутил- -3-(1', 6'-диметил- эрголин-8' β -карбо- нил)-мочевина	1,0 12,5	-22 -10	-20 -15	+7 +2	-8 +5
Гидралазин	1 5	+30 +40	+35 +45	+25 +18	+15 +15
α -Метилдофа	30 100	+35 +70	+40 +40	+45 +50	+30 +10

Т а б л и ц а 3

Соединение	Ориентировочная токсичность для мышей (мг/кг)
1,3-Дициклогексил-3- -(10' α -метокси-1', 6' -диметилэрголин-8 -карбонил)-мочевина	>800
1,3-Дициклогексил-3- -(6' -метилэрголин-8 β -карбонил)-мочевина	>800
1,3-Дициклогексил-3- -(10' α -метокси-6' - -метилэрголин-8' β -карбонил)-мочевина	>800
1,3-Диизопропил-3- -(6' -метилэрголин-8' β -карбонил)-мочевина	>250 < 500
1,3-Ди-трет-бутил-3- -(10' α -метокси-6' - -метилэрголин-8' β -карбонил)-мочевина	>200 < 400
1,3-Дициклогексил-3- -(6' -аллилэрголин-8 β -карбонил)-мочевина	>800
1,3-Ди-трет-бутил-3- -(10' α -метокси-1', 6' -диметилэрголин-8' β -карбонил)-мочевина	>100 < 20
1,3-Ди-трет-бутил-3- -(1', 6' -диметилэ- голин-8' β -карбонил)- мочевина	>200 < 400
Гидраназин *	122
α -Метилдофа *	530

* Данные для ЛД₅₀ из литературы.

Т а б л и ц а 4

Соединение	Ингибирование нидаций у крыс ЭД ₅₀ мг/кг Р.О.	Рвотная ак- тивность у собак, ЭД ₅₀ мг/кг Р.О.
1-Этил-3-(3'-диметил- аминопропил)-3-(6'- метилэрголин-8'- β-карбонил)-мочевина	0,3	0,01
1-Этил-3-(3'-диметил- аминопропил)-3-(6'-н- пропилэрголин-8'- β-карбонил)-мочевина	0,02	0,02-0,04
1-Этил-3-(3'-диметил- аминопропил)-3-(6'- аллилэрголин-8'- β-карбонил)-мочевина	0,03	0,02
1-(3'-Диметиламино- пропил)-3-этил-(6'- аллилэрголин-8'- β-карбонил)-мочевина	0,27	-
2-бром-α-эргокриптин	5,7	0,01-0,02

Составитель И. Федосеева

Редактор Г. Волкова

Техред М.Надь

Корректор О. Тигор

Заказ 8912/60

Тираж 418

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4