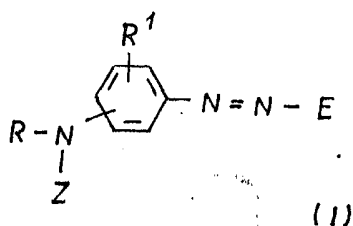


PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby reaktivních barviv obecného vzorce I



ve kterém

seskupení RZN- je navázáno v poloze meta nebo para vůči azoskupině,

R představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou nebo fenylovou skupinou,

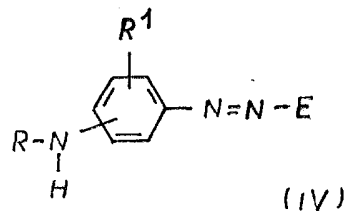
Z znamená 4,6-dichlor-s-triazin-2-ylou skupinu, 4-amino-6-fluor-s-triazin-2-ylou skupinu, dichlorkyanpyrimidinylovou skupinu nebo chlordinfluorpyrimidinylovou skupinu,

R¹ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu

s 1 až 4 atomy uhlíku, sulfoskupinu nebo nitroskupinu a

E představuje zbytek kopulační komponenty obsahující alespoň jednu sulfoskupinu.

vyznačující se tím, že se azobarvivo obecného vzorce IV



ve kterém

R, R¹ a E mají shora uvedený význam, nechá reagovat s kyanurchloridem nebo 2-amino-4,6-difluor-s-triazinem nebo 2,4,6-trichlor-5-kyanpyrimidinem nebo 5-chlor-2,4,6-trifluorpyrimidinem, ve vodném prostředí při teplotě 0 až 40 °C.

Severografia, n. p. závod 7, Most

Cena 2,40 Kč



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

259898
(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 03 10 86
(21) (PV 4030-87.M)
(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

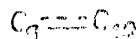
(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 457/12
//A 61 K 31/17
A 61 K 31/435

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

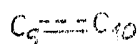
(34) Způsob výroby nových 1,2-disubstituovaných derivátů ergolinu

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 až 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

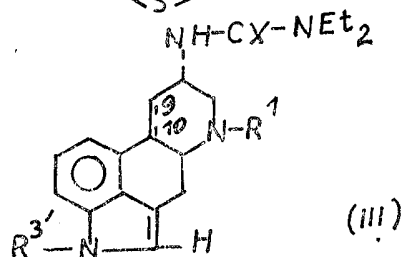
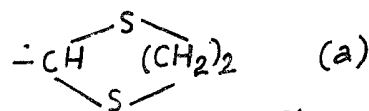
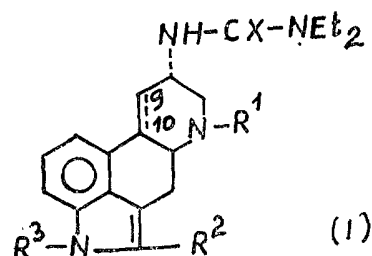


znamená jednoduchou vazbu C—C nebo dvojnou vazbu C=C, a když



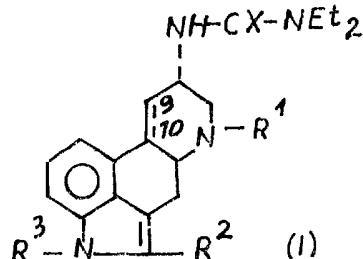
znamená jednoduchou vazbu C—C, pak atom vodíku v poloze 10 zaujímá α-konfiguraci, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III acyluje, thiomethyluje, nebo halogenuje a poté se popřípadě substituenty v získané sloučenině převedou na jiné substituenty a získané sloučeniny se popřípadě převedou na fyziologicky snášenlivé 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



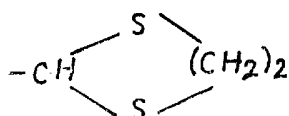
ve kterém

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, alkinylou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, skupinu S—R⁵, přičemž

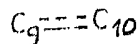
R⁵ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou, nebo znamená fenylovou skupinu, dále znamená skupinu vzorce



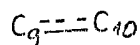
dále znamená skupinu —CHO nebo CH₂OH,

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 a-
dičních 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 příklad 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 alkanokarboxylové 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, hydrogensulfid, nitrát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, fluorid, acetát, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyryát, kaprolát, heptanoát, propiolát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, mandlát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-diát, 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.

Ve srovnání se známými ergoliny, které nejsou substituovány v poloze 2, jako například ve srovnání s lisuridem nebo terguridem, se sloučeniny vzorce I vyráběné postupem podle vynálezu vyznačují centrální antidopaminergní účinností nebo/a účinkem projevujícím se v blokování α_2 -receptorů.

Centrální blokádu 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,

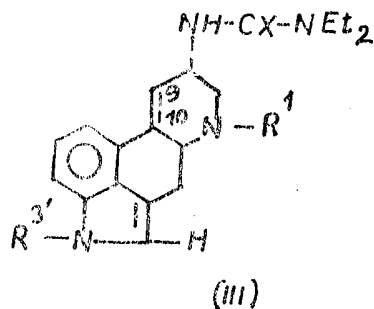
popřípadě nosnou látkou. O 30 minut později se všem zvířatům podá apomorfin v dávce 5 mg/kg i. p. Po 60 minutách po podání látky popřípadě nosné látky (= 30 minut po podání apomorfinu) se měří teplota v konečníku pomocí termosondy. Zatímco myši, kterým byla podána pouze nosná látka vykazují hypotermii, 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 konečníku 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 sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

Et, X a R^1 mají shora uvedený význam a R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, acyluje, thiomethyluje nebo halogenuje, načež se takto získané sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená atom halogenu, převedou na odpovídající derivát 2-lithiumergolinu a pak se nechají reagovat

s elektrofilním činidlem za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu $-SR^5$, kde R^5 má shora uvedený význam,

nebo se v přítomnosti katalyzátoru a báze nechají reagovat s alkenylačním činidlem obsahujícím 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkylnačním činidlem obsahujícím 2 až 3 atomy uhlíku za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená alkenylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkylnylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, které se poté popřípadě zcela nebo částečně hydrogenují 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.

Tak například se acylová skupina R^2 zavede tak, že se na ergolin obecného vzorce III působí acylchloridem v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako například chloridu hlinitého. Není-li acylchlorid kapalnou látkou, pak se může reakce provádět v inertních rozpouštědlech, například v chlorbenzenu nebo nitrobenzenu.

Halogenace v poloze 2 se může provádět například podle postupu, který je popsán ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 56 358.

Methylthiolace se může provádět například v inertním rozpouštědle, jako v dioxanu nebo tetrahydrofuranu působením sulfoniové soli, jako například dimethylmethylthiosulfoniumfluorborátem, a je ukončena po 0,5 až 2 hodinách při teplotě místnosti.

Alkylthiolace a arylthiolace se však může provádět také přes derivát 2-lithiumergolinu a následující reakcí s elektrofilní sloučeninou síry.

Za tím účelem se nechá reagovat derivát 2-halogenergolinu obecného vzorce I s lithiumergolinem, výhodně s alkyllithiem nebo fenyllithiem, při nízkých teplotách v aprotickém rozpouštědle, za vzniku odpovídajícího derivátu 2-lithiumergolinu. Jako alkyllithium přichází v úvahu zejména terc.-butyllithium (srov. zvl. evropskou patentovou přihlášku č. 160 842).

Následující elektrofilní substituce se provádí při nízkých teplotách, výhodně při teplotách mezi -110°C až -50°C ve stejném aprotickém rozpouštědle. Jako aprotická rozpouštědla jsou vhodné ethery nebo uhlovodíky, jako například tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, toluen, hexan apod.

Jako elektrofilní činidla lze uvést výhodně S-estery thiosulfonové kyseliny, jako například S-methylester methanthiosulfonové kyseliny, S-ethylester toluenthiosulfonové kyseliny, S-n-propylester toluenthiosulfonové kyseliny nebo disulfidy, jako například dibenzylidisulfid, difenylidisulfid, tetraisopropylthiuramidisulfid nebo nižší alkylhaloge-

nidy, jako například alkylbromidy a alkyljodidy nebo halogenované silany, jako například nižší alkylsilany, jako trimethylchlorsilan.

Za účelem zavedení 2-alkenylové skupiny nebo 2-alkinylové skupiny se uvádí v reakci derivát 2-halogenergolinu s monosubstituovaným derivátem acetylenu nebo monosubstituovaným vinylderivátem v přítomnosti katalyzátoru a báze.

Reakce se provádí při teplotách od 0 °C do 120 °C, výhodně při teplotách 70 °C až 100 °C, v aprotickém rozpouštědle, jako například dimethylformamidu, N-methylpyrrolidonu, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo dioxanu.

Jako katalyzátory se používají výhodně sloučeniny paládia, jako paladnaté soli nebo komplexní sloučeniny paládia. Tak lze uvést například octan paladnatý, trans-dichlor-bis-(tri-*o*-tolylfosfin)paládium(II) nebo trans-dichlor-bis-(trifenyfosfin)paládium(II) a paládium(O)-tetrakis-trifenyfosfin. Katalyzátor se používá v množství od 0,01 do 0,1 molu, vztaženo na použitý 2-halogenergolin.

Účelně se reakce provádí pod atmosférou inertního plynu, jako například dusíku nebo argonu, částečně také za zvýšeného tlaku.

Na reakci působí stimulačně přídavek triarylfosfinů.

Pro ethynylaci jsou vhodné přísady katalytických množství mědných solí, jako například jodidu mědného nebo bromidu mědného.

Jako báze jsou vhodné sekundární a terciární aminy, jako například dimethylamin, diethylamin, piperidin, triethylamin a tri-*n*-butylamin.

Mají-li se vyrábět deriváty 2-acetylen- nebo 2-vinylergolinu, které nejsou substituovány v acetylenové nebo vinylenové skupině, pak se účelně proton chrání obvyklou chránicí skupinou, jako například trialkylsilylovou skupinou, která se popřípadě při zpracování reakční směsi odštěpí.

Jestliže je chránicí skupinou tetrahydropyranylová skupina, pak se k jejímu odštěpení používá kyseliny, jako například pyridinium-*p*-toluensulfonátu nebo zředěné kyseliny sírové, v alkoholu při teplotě 70 až 100 °C.

Působením katalyticky aktivovaného vodíku se mohou 2-vinylderiváty zcela a 2-ethinylderiváty zcela nebo částečně hydrogenovat.

Úplná hydrogenace se provádí v přítomnosti katalyzátoru, jako například Raneyniklu nebo paládia na různých nosičích, jako na uhlí při teplotě místnosti, popřípadě za zvýšeného tlaku v inertním rozpouštědle, jako například v alkoholech, jako v methanolu, ethanolu, propanolu, v etherech, jako v dioxanu, diethyletheru, v kyselinách, jako v ledové kyselině octové apod.

Pro parciální hydrogenaci na dvojnou vazbu se jako katalyzátorů používá například chinolinem nebo pyridinem nebo také olovem otrávených paladnatých solí nebo paládia na různých nosičích (Lindlarovy katalyzátory). Jako rozpouštědla slouží shora uvedené alkoholy nebo uhlovodíky.

Přeměna ethinylderivátu na vinylderivát se však může provádět také adicí organokovových sloučenin, jako například diisobutylaluminiumhydridu a následující hydrolyzou. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu uhlovodíky nebo ethery.

Vzniklé 2-ethinyl- a 2-hydroxypropargyl-deriváty se mohou uvádět v reakci s alkylhalogenidy v přítomnosti lithiumdiiisopropylamidu nebo s katalyzátory fázového přenosu za vzniku alkylethinylderivátů popřípadě alkylpropargyletherů, přičemž se současně alkyluje poloha 1, pokud je nesubstituována.

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

1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-methylthio-8 α -ergolinyl)mocovina

354 mg (1 mmol) 1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)mocoviny se rozpustí ve 20 mililitrech tetrahydrofuranu a při teplotě místnosti se k získanému roztoku pod atmosférou dusíku přidá 392 mg (2 mmoly) dimethylmethylthiosulfoniumtetrafluorborátu a 0,24 ml 50% tetrafluoroborité kyseliny. Po 30 minutách míchání při teplotě místnosti se reakční směs rozdělí mezi methylenchlorid a roztok hydrogenuhlčitanu sodného, organická fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního či-

nidla. Po překrystalování činí výtěžek 276 miligramů (69 % teorie).

$[\alpha]_D = +11^\circ$ (0,5 %, v chloroformu).

Z 3-(9,10-didehydro-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se podle shora uvedeného předpisu v přítomnosti tetrafluoroborité kyseliny získá 3-(9,10-didehydro-1,6-dimethyl-2-methylthio-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina v 55% výtěžku.

Příklad 2

3-(2-brom-9,10-didehydro-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina

352 mg (1 mmol) 3-(9,10-didehydro-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se rozpustí ve 20 ml bezvodého dioxanu, k získanému roztoku se přidá 484 miligramů (1,5 mmol) pyrrolidonhydroperbromidu a reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vylíje na nasycený roztok hydrogenuhlitanu sodného, provede se extrakce methylenchloridem a organická fáze se vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se zbytek chromatografuje na silikagelu a po krystalizaci se izoluje 345 mg žádané sloučeniny (80 % výtěžek).

$[\alpha]_D = +299^\circ$ (0,5 %, v chloroformu).

Příklad 3

1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-fenylthio-8 α -ergolinyl)močovina

Ke 4 ml bezvodého, čerstvě destilovaného toluenu se pod atmosférou argonu přidá 0,3 ml (1,5 mmol) destilovaného hexamethyldisilazanu a směs se ochladí na 0 °C. Potom se přikape 0,85 ml (1,4 mmol) 15% butyllithia v hexanu a směs se dále míchá 15 minut při teplotě 0 °C. Potom se k reakční směsi přidá roztok 432 mg 3-(2-brom-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny (1 mmol) v 50 ml bezvodého, čerstvě destilovaného toluenu a reakční směs se míchá dalších 15 minut při teplotě 0 °C. Po přidání 1 ml destilovaného tetramethylethylendiaminu se reakční směs ochladí na -90 °C. Při této teplotě se přidá 5 ml (7 mmol) terc.butyllithia (14 % v hexanu) a směs se dále míchá 2 minuty, načež se přidá 1 g difenyldisulfidu (5 mmol). Po 2 hodinách míchání při teplotě -70 °C se za účelem zpracování přidá voda. Extrakce se provádí ethylacetátem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a vodou. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší síranem sodným a zahustí se. Po krystalizaci z ethylacetátu a terc.butylmethyletheru se získá 180 mg žádané sloučeniny (39 % teorie).

$[\alpha]_D = +17^\circ$ (0,5 %, v chloroformu).

Zcela analogickým způsobem se ze stejné výchozí látky připraví následující močoviny:

za použití dibenzyldisulfidu se získá 3-(2-benzylthio-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina, výtěžek 47 %;

za použití S-n-propylesteru p-toluenthiosulfonové kyseliny se získá 1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-n-propylthio-8 α -ergolinyl)močovina, výtěžek 65 %.

Nechá-li se reagovat 3-(2-brom-9,10-didehydro-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina s difenyldisulfidem, pak se získá 3-(9,10-didehydro-1,6-dimethyl-2-fenylthio-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina ve 47% výtěžku.

Příklad 4

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

1,15 g 1,1-diethyl-3-(2-jod-1-propyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny se zahřívá v 10 mililitrech dimethylformamidu spolu s 10 mililitry triethylaminu, 53,5 mg triorthotolylfosfinu, 39,4 mg chloridu paladnatého a 1,34 ml vinyltrimethylsilanu po dobu 3 hodin při teplotě 115 °C (teplota lázně) v malém autoklávu pod atmosférou argonu. Po odpaření se směs rozdělí ve směsi tvořené methylenchloridem a roztokem hydrogenuhlitanu sodného. Organická fáze se odpaří a zbytek se chromatografuje přes silikagel za použití směsi ethylacetátu a ethanolu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla. Získá se 218 mg 1,1-diethyl-3-(2-trimethylsilylvinyl-1-propyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny a 230 mg 1,1-diethyl-3-(2-vinyl-1-propyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny ve formě oleje.

Příklad 5

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

150 mg 1,1-diethyl-3-(2-vinyl-1-propyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny se hydrogenuje ve 20 ml ethanolu v přítomnosti 0,1 g Raney-niklu při teplotě místnosti a při atmosférickém tlaku vodíku. Po odfiltrování katalyzátoru přes křemelinu, odpaření filtrátu a chromatografii přes silikagel za použití směsi toluenu, ethanolu a vody v poměru 80 : 20 : 1 jako elučního činidla se získá 65 mg 1,1-diethyl-3-(2-ethyl-1-propyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny ve formě oleje.

Příklad 6

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

K 200 mg 1,1-diethyl-3-(2-ethyl-6-methyl-1-propyl-8 α -ergolinyl)močoviny v 10 ml methylenchloridu 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 přídatkem 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 hydrogenuhlíčitanu 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-diethylthiomočoviny o teplotě tání 173 až 175°C .

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

Příklad 7

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

260 mg 1,1-diethyl-3-(2-jod-1-acetyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny se zahřívá ve 3 mililitrech dimethylformamidu se 6 ml triethylaminu, 0,5 ml trimethylsilylacetyleny, 6 mg jodidu měďného a 15 ml bis-tri-ortho-

tolylfosfinpaládium(II)dichloridu pod atmosférou argonu 1,5 hodiny na teplotu 60°C . Po odpaření se směs rozdělí mezi ethylacetát a roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická fáze se chromatografuje po odpaření přes silikagel za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Získá se 100 mg 1,1-diethyl-3-(2-trimethylsilylethynyl-1-acetyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny ve formě oleje.

Příklad 8

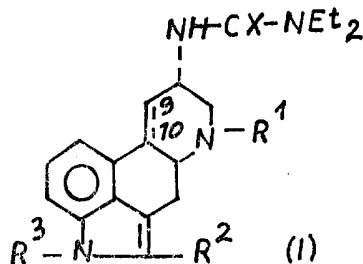
1,1-diethyl-3-(2-ethynyl-1-propyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močovina

109 mg 1,1-diethyl-3-(2-ethynyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny v 5 ml absolutního tetrahydrofuranu se přikape při teplotě -30 stupňů Celsia pod atmosférou argonu k roztoku lithiumpdiisopropylamidu, který byl připraven v průběhu 15 minut při teplotě 0°C z 0,15 ml diisopropylaminu a 1,8 ml 0,6 M roztoku n-butyllithia (hexan) ve 3 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po 30 minutách míchání při teplotě -30°C se přidá 0,07 ml propyljodidu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě -20°C a potom se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po odpaření se po přidání roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a malého množství ethanolu provede extrakce ethylacetátem. Organická fáze se zahustí a chromatografuje se přes silikagel za použití směsi toluenu, ethylacetátu a vody v poměru 10 : 10 : 1 jako elučního činidla. Získá se 30 mg 1,1-diethyl-3-(2-ethynyl-1-propyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny ve formě oleje.

Stejným způsobem se ze stejné výchozí látky jako shora získá 1,1-diethyl-3-(2-propinyl-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)močovina ve formě oleje.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

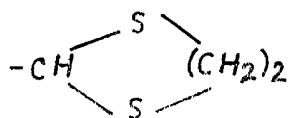


ve kterém

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 $-\text{CHO}$ nebo CH_2OH ,

R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku,

Et znamená ethylovou skupinu a

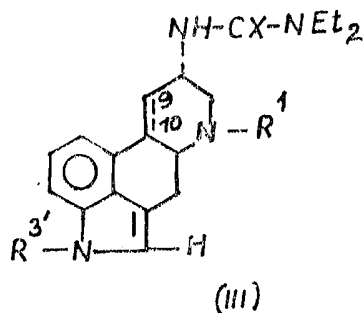


znamená jednoduchou vazbu uhlík—uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík=uhlík, a jestliže



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

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



ve kterém

X a R^1 mají shora uvedený význam a

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, působí činidlem vybraným ze souboru, který zahrnuje acylační, thiomethylační nebo halogenační činidlo, načež se takto získané sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená halogen, převedou na odpovídající derivát 2-lithiumergolinu a pak se nechají reagovat s elektrofilním činidlem za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu $-\text{SR}^5$, kde R^5 má shora uvedený význam, nebo se v přítomnosti katalyzátoru a báze nechají reagovat s alkenylačním činidlem se 2 až 3 atomy uhlíku nebo s alkinylačním činidlem se 2 až 3 atomy uhlíku za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená alkenylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 3 atomy uh-

líku, které se poté popřípadě zcela nebo částečně hydrogenují, a takto získané sloučeniny se popřípadě převedou na jiné sloučeniny vzorce I v rámci významu obecných symbolů, deriváty močoviny na deriváty thiomčoviny 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

3-(2-brom-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny,

3-(2-brom-1-methyl-6-n-propyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny,

1,1-diethyl-3-(1-propyl-2-jod-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny,

1,1-diethyl-3-(1-methyl-2-ethinyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny,

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

1,1-diethyl-3-(1-methyl-2-fenethyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny,

1,1-diethyl-3-(1-methyl-2-fenylethinyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny,

1,1-diethyl-3-[1-methyl-2-(3-methoxypropinyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]močoviny,

1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-methylthio-8 α -ergolinyl)močoviny,

3-(9,10-didehydro-1,6-dimethyl-2-methylthio-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny,

3-(2-brom-9,10-didehydro-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny,

1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-fenylthio-8 α -ergolinyl)močoviny,

3-(2-benzylthio-1,6-dimethyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny,

1,1-diethyl-3-(1,6-dimethyl-2-n-propylthio-8 α -ergolinyl)močoviny,

3-(9,10-didehydro-1,6-dimethyl-2-fenylthio-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny,

1,1-diethyl-3-(1,2,6-trimethyl-8 α -ergolinyl)močoviny,

1,1-diethyl-3-(2-jod-1-acetyl-6-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny,

15

1,1-diethyl-3-[1-acetyl-2-
-(/3-tetrahydropyran-2-yloxy/-
1-propinyl)-6-methyl-8 α -ergolinyl]-
močoviny,

1,1-diethyl-3-(2-vinyl-1-propyl-6-
-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny,

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

16

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

1,1-diethyl-3-(2-ethinyl-1-propyl-6-
-methyl-8 α -ergolinyl)močoviny a

1,1-diethyl-3-(2-propinyl-1,6-
-dimethyl-8 α -ergolinyl)močoviny.