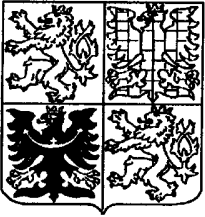


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 4582-90.K

(13) A3

(51) C 07 D 457/12

// A 61 K 31/48

(22) 20.09.90

(32) 20.09.89

(31) 89/3931819

(33) DE

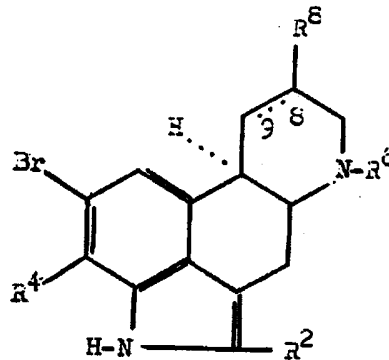
(40) 14.04.93

(71) SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Západní Berlín, WB;

(72) Sauer Gerhard dr., Západní Berlín, WB;  
Brumby Thomas dr., Západní Berlín, WB;  
Wachtel Helmut dr., Západní Berlín, WB;  
Turner Jonathan dr., Západní Berlín, WB;  
Löschmann Andreas Peter, Západní Berlín, WB;

(54) 13-Brom a 13,14-dibromergoliny a jejich způsob výroby a použití

(57) 13-Brom a 13,14-dibromergoliny vzorce I, jakož i jejich způsob výroby a použití v léčivech.

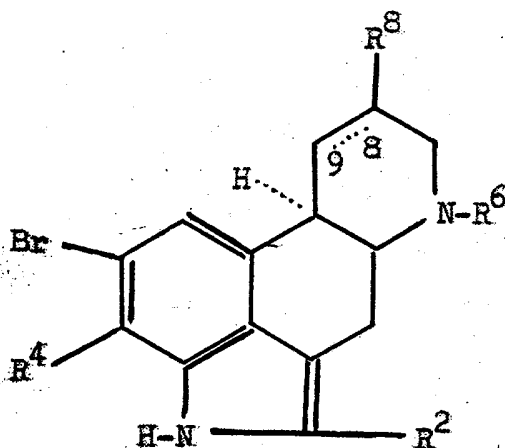


I

Vynález se týká 13-brom a 13,14-dirbomergolinů, jejich výroby a použití v léčivech, jakož i meziproduktů k jejich výrobě.

Z DE-A-3824661.9 je známé, že uhlovodíkové zbytky s prodlouženým řetězcem v poloze 6 zvyšují dopaminagonistickou aktivitu ergolinů. Tento účinek se překvapivě zachovává i u ergolinů bromovaných v poloze 13 nebo 13 a 14. Současně se zlepšuje metabolická stabilita sloučenin a tím se dosahuje zvýšené biopoužitelnosti.

Vynález se týká sloučenin vzorce I



I

ve kterém značí

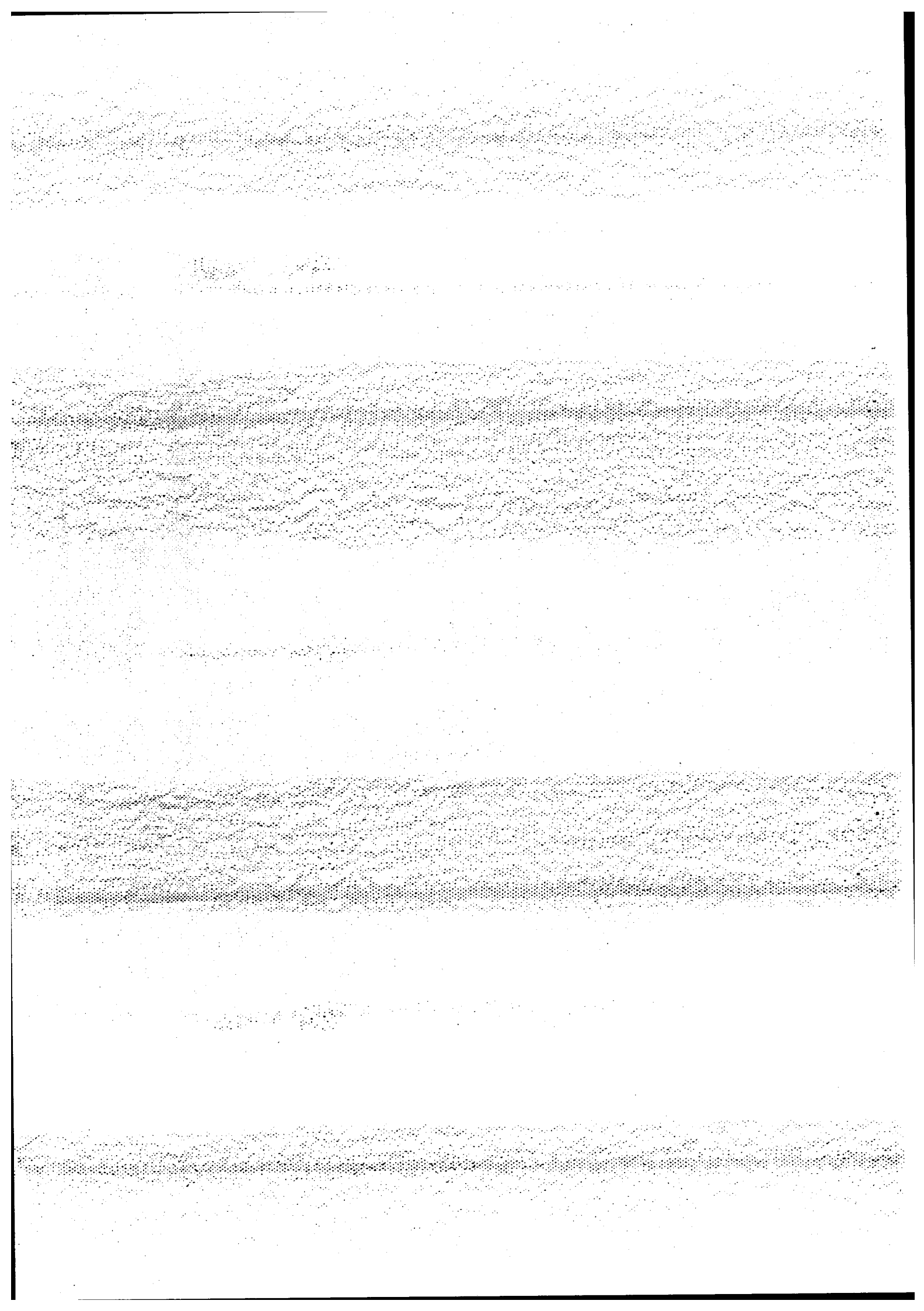
$R^2$   $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl nebo  $CH_2-O-C_{1-4}$  alkyl,

$R^4$  vodík nebo brom

$R^6$   $C_{2-6}$  alkyl,  $C_{3-6}$  alkenyl nebo  $C_{3-5}$  cykloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl

$R^8$   $\alpha$ -NH-CX- $R^3$ ,  $\alpha$ -NH-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>7</sup>, CH<sub>2</sub>-Y,  ~~$\beta$ -CO-NH-papě.~~  
~~substituovaný fenyl,  $\beta$ -CO-NR<sup>9</sup>-CO-NHR<sup>10</sup>~~

$\beta$ -CO-NH-*feyl*, přičemž *feyl*ová skupina je případně *o*-, *m*- nebo *p*-substituovaná methylem, methylkem nebo halogenem, nebo  $\beta$ -CO-NR<sup>9</sup>-CO-NHR<sup>10</sup>,  $\beta$



Čj.	002104
14.1.92	
URAD PROVĚŘENÍ A OBJEVY PŘÍL.	

kde značí

X kyslík nebo síru,

$R^3$  vodík,  $C_{1-6}$  alkyl,  $CH_2-O-CH_3$ ,  $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ ,

$R^5$  a  $R^7$  vodík nebo  $C_{1-4}$  alkyl,

Y vodík, OH,  $O-C_{1-6}$  acyl, CN,  $SCH_3$  nebo  $CONH_2$

$R^9$  a  $R^{10}$   $C_{1-4}$  alkyl nebo  $-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$

n je 1, 2, 3 nebo 4

$C_8 \dots C_9$  představuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu, přičemž značí-li  $R^8$   $CH_3$ ,  $CH_2OH$  nebo  $CH_2-O-C_{1-6}$  acyl je  $C_8 \dots C_9$  dvojná vazba a značí-li  $R^8$   $CH_2-CN$ ,  $CH_2-SCH_3$  nebo  $CH_2-CONH_2$  je  $C_8 \dots C_9$  jednoduchá vazba a  $R^8$  leží v poloze  $\beta$ , jakož i jejich adičních solí s kyselinami.

Pod alkylem se rozumí alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetzcem jako například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek. butyl, terc. butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 2,2-dimethylpropyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 1-ethylbutyl, isopentyl, isoheptyl, 1-methyl-1-ethylpropyl.

Značí-li  $R^2$  nebo  $R^6$  alkenylový zbytek, tek tento obsahuje výhodně pouze jednu dvojnou vazbu, přičemž dvojná vazba ve zbytku  $R^6$  nemůže být v sousedství atomu dusíku. Jako alkenylové zbytky jsou vhodné například vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-butenyl, methallyl.

Jako  $C_{1-6}$  acylové skupiny jsou vhodné alifatické karboxylové kyseliny jako například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná, kyselina kapronová.

Substituent fenylového zbytku může být v poloze o-, m- nebo p- , přičemž jsou vhodné methyl, methoxyskupina nebo halogen jako fluor, chlor, brom nebo jod.

Zbytky  $R^9$  a  $R^{10}$  stojí výhodně alternačně.

Jako výhodné prováděcí formy za  $R^6$  a  $R^2$  je třeba pokládat uhlovodíky až se 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny vzorce I mohou vznikat jako E isomery nebo Z isomery, v případě, že je ve zbytku  $R^2$  chirální centrum, jako diastereomery a jako jejich směsi. Vynález také zahrnuje isomery a směsi isomerů. Fysiologicky snášitelné adiční sole s kyselinami se odvozují od známých anorganických a organických kyselin, jako jsou například kyselina chlorevodíková, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina citronová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná a další.

Sloučeniny vzorce I, jakož i jejich adiční sole s kyselinami mají zejména centrálně dopaminergní účinnost a jsou proto použitelné jako léčiva.

Dopaminagonistický účinek byl určován pomocí metody automatické registrace stereotypií u krys, popsané Horowskim (Arzneim. Forsch. 12, 2281-2286, 1978): Bezprostředně po in-

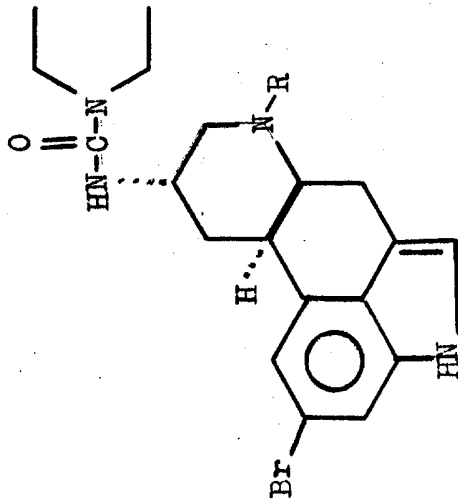
traperitoneálním podání zkušební látky popřípadě vehikula se samci krys druhu Wistar (90-120 g) umístí jednotlivě do nádob z akrylového skla. Elektrodynamickým snímacím systémem umístěným před hlavou zvířete se během 60 minut registruje počet <sup>kontaktů</sup> Vs ocelovou nádobkou s centrální kovovou tyčinkou jako následek stereotypních žvýkacích, lízacích a hlo- dacích pohybů. Střední hodnoty  $\pm$  S.E.M. počtu kontaktů během 60 minut pro různé ošetřované skupiny, které mají vždy 12 zvířat, se spočítají a zjistí se signifikance rozdílů mezi středními hodnotami různých dávek zkušební látky ve srovnání s kontrolní skupinou ošetřenou vehikulem pomocí jednoduché odchylkové analýsy ve spojení s Dunnettovým tes- tem.

Výsledky jsou uvedené v následující tabulce

T a b u l k a

Vyloučení stereotypií u kryš během 60 minut po intraperi-  
toneálním ošetření vehikulem popř. různými dávkami derivá-  
tů ergolinmočoviny

x:  $p < 0,05$ , xx:  $p < 0,01$ , odchylková analýza/Dunnettův test, vs. kontrola,  
n: počet zvířat



Stereotypie (počet za 60 minut) (Střední hodnota  $\pm$  S.E.M)

Dávka zkušební látky (mg/kg)

R <sup>6</sup>	n	Kontrola	0,025	0,1	0,39	1,56	6,25
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	12	2137 $\pm$ 849	1943 $\pm$ 472	2470 $\pm$ 548	7499 $\pm$ 1342xx	8066 $\pm$ 1248xx	7381 $\pm$ 1336xx

Poněvadž se sloučeniny podle vynálezu vyznačují zejména dopaminagonistickým účinkem aniž by nastaly  $\alpha$ -adrenergické efekty, hodí se zejména k léčení *Morbus Parkinsonovy choroby*.

K použití sloučenin podle vynálezu jako léčiv běrou se tyto ve formě farmaceutického přípravku, který vedle účinné látky pro enterální nebo parenterální aplikaci obsahuje vhodné farmaceutické, organické nebo anorganické inertní nosné látky, jako například vodu, želatinu, gumi arabicum, mléčný cukr, škrob, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly at.d. Farmaceutické přípravky mohou být v pevné formě, například jako tablety, dražé, čípky, kapsle nebo v kapalně formě, například jako roztoky, suspence nebo emulze. Mimo to obsahují popřípadě pomocné látky, jako konzervační prostředky, stabilizační prostředky, smáčedla nebo emulgátory, sole ke změně osmotického tlaku nebo pufrů.

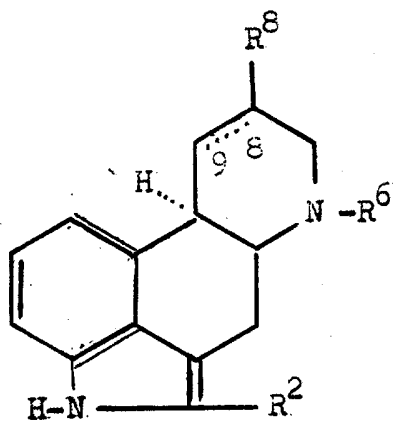
Sloučeniny podle vynálezu se podávají v dávce 0,001 až 10 mg aktivní substance ve fyziologicky snášenlivém nosiči. Použití sloučenin podle vynálezu se provádí v dávce 0,00001 až 0,1 mg/kg/den, zejména 0,001 až 0,1 mg/kg/den, analogicky známému prostředku Bromocriptin.

Výroba sloučenin vzorce I podle vynálezu se může provádět o sobě známými methodami.

Ke sloučeninám vzorce I se například dojde tím, že se

a) bromuje sloučenina vzorce II

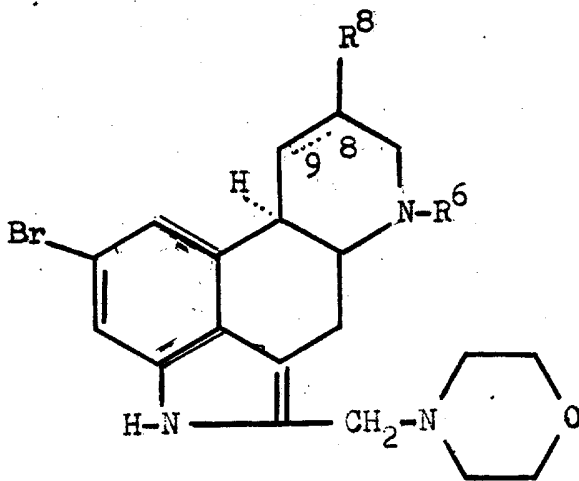




II

kde R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> a C<sub>8...C<sub>9</sub></sub> mají dříve uvedený význam a R<sup>2</sup> je C<sub>1-6</sub> alkyl, nebo

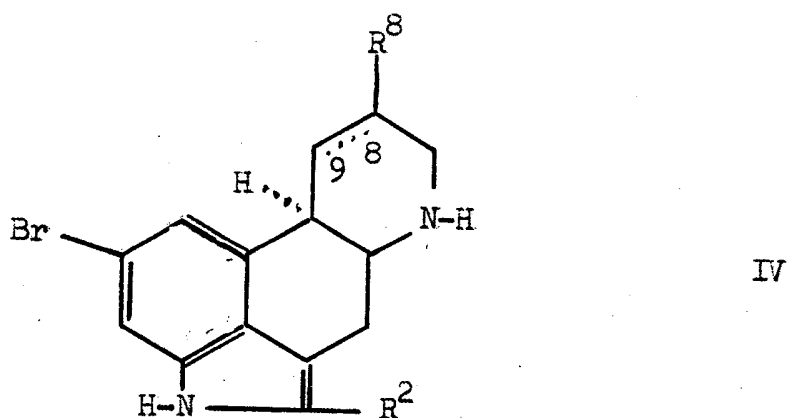
b) se v poloze 2 substituuje sloučenina vzorce III nebo její kvarterní sůl



III

kde R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> a C<sub>8...C<sub>9</sub></sub> mají dříve uvedený význam, nebo

c) se sloučenina vzorce IV



kde  $R^2$ ,  $R^8$  a  $C_8 \dots C_9$  mají dříve uvedený význam, alkyluje nebo alkenyluje a popřípadě se pak karbonylová skupina thioluje a/nebo se tvoří adiční sole s kyselinami.

Sloučeniny vzorce II se podle způsobu a) bromují v silně kyselém roztoku, jako například v kyselině trifluoroctové nebo v ledové kyselině octové. Jako bromační prostředek je vhodný elementární brom, pyridin-hydrobromid-perbromid nebo pyrrolidon-hydroperbromid, popřípadě se jako rozpouštědlo mohou přidávat chlorované uhlovodíky jako chloroform, methylenchlorid nebo ethery jako tetrahydrofuran, dioxan a isopropylether. Bromace se provádí při teplotách  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  až  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , výhodně při teplotě místnosti a je ukončena asi po 15 minutách až 1 hodině.

Přidávají-li se molární množství bromační látky, tak se obdrží hlavně 13-brom-deriváty. Při použití 2 mol bromační látky izolují se 13,14-dibrom-deriváty.

Zavádění substituentů v poloze 6 nebo 2 se může prová-

dět před bromací nebo po bromací. Podle způsobu b) se substituent  $R^2$  zavádí postupem popsáným v německé patentní přihlášce P 38 24 661.9. Při tom se Mannichova base vzorce III nukleofilně substituuje nebo se oxiduje na 2-formyl-derivát, který se pak Wittigovou reakcí přemění na žádanou sloučeninu vzorce I.

Nukleofilní výměna se provádí popřípadě po kvarternisaci aminomethylskupiny v inertním rozpouštědle jako v alkoholech, polárních, aprotických rozpouštědlech, etherech nebo chlorovaných uhlovodících při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě, přičemž se jako nukleofilní anionty mohou používat alkoholáty, které se pak popřípadě mohou převést ve skupinu  $CH_2-OH$ . K výrobě 2-methylových derivátů se může kvarterní sůl redukovat v polárních rozpouštědlech jako v alkoholech natriumborhydridem.

Oxidace na sloučeninu 2-CHO- se může provádět analogicky způsobu popsánému v R.A. Jones et al. Synthetic Communications 16, 1799 (1986) burelem nebo terc. butylchlornanem v inertních rozpouštědlech při teplotě místnosti. Přeměna 2-formylových sloučenin na sloučeniny vzorce I kde  $R^2$  značí alkenylový zbytek, se může provádět Wittigovou reakcí, jako například alkyltrifenylfosfoniumhalogenidem v polárních rozpouštědlech jako v cyklických a acyklických etherech, chlorovaných uhlovodících, dimethylformamidu nebo v dimethylsulfoxidu při teplotách  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  až do teploty varu reak-

ční směsi, přičemž k výrobě ylemu se přidávají silné base jako alkoholáty alkalických kovů, lithiumorganyl a jiné.

Obsahuje-li substituent  $R^2$  hydroxylovou skupinu, může se tato například reakcí s  $\text{NaBH}_4$  v ledové kyselině octové redukovat v příslušný 2-alkylový derivát nebo dehydratovat za zavedení dvojné vazby.

Příprava v poloze 1 hydroxylovaných substituentů  $R^2$  se může provádět například grignardováním nebo lithiovou alkyací 2-aldehydů nebo ketonů. Grignardování se může provádět obvyklými Grignardovými činidly jako alkylmagnesiumhalogenidy v aprotickém rozpouštědle, jako cyklických a acyklických etherech při hlubokých teplotách ( $-70^\circ\text{C}$  až  $0^\circ\text{C}$ ). Reakce s alkyllithiem se provádí za analogických podmínek.

Substituce v poloze 6 podle způsobu c) se může provádět podle A. Cerny et. al. Coll. Czech. Chem. Comm. 49, 2828 (1984) nebo způsobem popsáným v EP 21206, tím, že se 6H-sloučenina vzorce IV nechá reagovat s příslušnými  $R^6$ -halogenidy (bromidy, chloridy, jodidy). Účelně se reakce provádí v inertním rozpouštědle, jako v dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, acetonitrilu nebo nitromethanu v přítomnosti basi jako hydroxidů nebo uhličitánů alkalických kovů.

Převádění amidů a močovinových derivátů v thioamidy a thiomčovinové deriváty se může provádět například způsobem popsáným v EP-A-217 reakcí s fosforoxychloridem a thio-lisačným prostředkem nebo s Lawessonovou reagentií podle

Fieser a Fieser Reagents for Org. Synth. IX, 49. Sloučeniny vzorce I se izolují buď jako volné base nebo ve formě svých fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami.

K tvorbě solí se sloučenina vzorce I rozpustí například v malém množství methanolu nebo methylenchloridu a přidá se koncentrovaný roztok žádané kyseliny.

Směsi isomerů se mohou dělit obvyklými metodami jako například krystalisací, chromatografií nebo tvorbou solí v diastereomery popřípadě E/Z isomery.

Vynález zahrnuje také sloučeniny vzorce III, které představují cenné meziprodukty k výrobě farmakologicky účinných sloučenin. Přeměna meziproduktů se provádí podle předem popsaných postupů.

Pokud se výroba výchozích sloučenin nepopisuje, jsou tyto známé, nebo jsou vyrobitelné analogicky známým sloučeninám nebo zde popsanými způsoby. Bromace výchozích sloučenin se například může provádět způsobem popsaným v EP-A-217 734 a 2-morfolinomethylová skupina se může zavádět metodou popsanou v DE-A-3824661.9.

Následující příklady mají způsob podle vynálezu vysvětlit.

#### P ř í k l a d 1

3-(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina

Ve 20 ml kyseliny trifluoroctové se rozpustí 382 mg

1,1-diethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močoviny (1 mmol) a při teplotě místnosti se přikape 1 ml 1 molárního roztoku bromu v dichlormethanu. Míchá se 30 minut, pak se přidá led, zalkalísuje se koncentrovaným roztokem amoniaku a extrahuje se dichlormethanem. Organické fáze se suší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu dichlormethanem/methanolem 95:5. Výtěžek 259 mg (56 % teorie), po krysatlisaci z ethylacetátu 146 mg (31 % teorie),  $[\alpha]_D^{20} = -11^{\circ}$  (0,5 % v chloroformu).

Analogickým způsobem se z příslušných výchozích sloučenin vyrobí následující 13-brom deriváty.

3-(13-Brom-2-ethyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina. Výtěžek 42 %.

3-(13-Brom-6-ethyl-2-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina. Výtěžek 26 %,  $[\alpha]_D^{20} = -17^{\circ}$  (0,5 % v chloroformu).

N-(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)formamid  
Výtěžek 47 %.

N-(13-Brom-2-ethyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)formamid  
Výtěžek 35 %

N-(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-2-methylpropionamid, Výtěžek 28 %,  $[\alpha]_D^{20} = +13^{\circ}$  (0,5 % v chloroformu)

N-(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-2-methyl-2-ethylbutyrylamid. Výtěžek 47 %.

N-(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)methoxyacet-

amid. Výtěžek 32 %,  $[\alpha]_D^{20} = + 7^\circ$  (0,5 % v chloroformu)

N-(13-Brom-6-ethyl-2-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)formamid

Výtěžek 48 %

3-(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylthio-  
močovina. Výtěžek 14 %,  $[\alpha]_D^{20} = + 20^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinylamino)-(dimethyl-  
amino)sulfon, Výtěžek 41 %.

13-Brom-2-methyl-8 $\beta$ -methylthiomethyl-6-n-propylergolin.

Výtěžek 16 %,  $[\alpha]_D^{20} = - 46^\circ$  (0,1 % v chloroformu).

13-Brom-6-cyklopropylmethyl-2-methyl-8 $\beta$ -methylthiomethyl-  
ergolin. Výtěžek 49 %,  $[\alpha]_D^{20} = - 68^\circ$  (0,1 % v chloroformu).

13-Brom-6-ethyl-2-methyl-8 $\beta$ -methylthiomethylergolin.

Výtěžek 29 %.

13-Brom-6-cyklopropylmethyl-2-ethyl-8 $\beta$ -methylthiomethyl-  
ergolin. Výtěžek 31 %,  $[\alpha]_D^{20} = - 60^\circ$  (0,1 % v chloroformu).

13-Brom-2-ethyl-8 $\beta$ -methylthiomethyl-6-n-propylergolin.

Výtěžek 42 %,  $[\alpha]_D^{20} = - 57^\circ$  (0,1 % v chloroformu).

(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\beta$ -ergolinyl)acetonitril.

Výtěžek 65 %,  $[\alpha]_D^{20} = - 42^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

(13-Brom-6-ethyl-2-methyl-8 $\beta$ -ergolinyl)acetonitril

Výtěžek 47 %.

(13-Brom-2-ethyl-6-n-propyl-8 $\beta$ -ergolinyl)acetonitril

Výtěžek 40 %,  $[\alpha]_D^{20} = - 40^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\beta$ -ergolinyl)acetamid.

Výtěžek 36 %,  $[\alpha]_D^{20} = - 47^\circ$  (0,5 % v pyridinu).

(13-Brom-6-ethyl-2-methyl-8 $\beta$ -ergolinyl)acetamid

Výtěžek 52 % .

(13-Brom-2-ethyl-6-n-propyl-8 $\beta$ -ergolinyl)acetamid

Výtěžek 20 %,  $[\alpha]_D = - 28^\circ$  (0,1 % v pyridinu)

13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\beta$ -ergolinkarboxylová kyselina-  
(4-fluoranilid). Výtěžek 45 %,  $[\alpha]_D = - 102^\circ$  (0,1 % v py-  
ridinu).

13-Brom-8,9-didehydro-2,8-dimethyl-6-n-propylergolin

Výtěžek 38 %,  $[\alpha]_D = - 51^\circ$  (0,1 % v chloroformu)

13-Brom-8,9-didehydro-6-ethyl-2,8-dimethylergolin

Výtěžek 11 %,  $[\alpha]_D = - 36^\circ$  (0,1 % v chloroformu)

13-Brom-8,9-didehydro-2,6-diethyl-8-methylergolin

Výtěžek 19 %

13-Brom-8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-2-methyl-6-n-propyl-  
ergolin. Výtěžek 43 %,  $[\alpha]_D = - 51^\circ$  (0,1 % v pyridinu)

13-Brom-8,9- didehydro-6-ethyl-8-hydroxymethyl-2-methyl-  
ergolin. Výtěžek 37 %.

#### P ř í k l a d 2

3-(13,14-Dibrom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-di-  
ethylmočovina

Ve 20 ml kyseliny trifluoroctové se rozpustí 382 mg  
1,1-diethyl-3-(2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)močoviny  
(1 mmol) a při teplotě místnosti se přikapeu 2 ml 1 molár-  
ního roztoku bromu v dichlormethanu. Míchá se 30 minut, pak  
se přidá led, zalkalísuje se koncentrovaným roztokem amoni-



aku a extrahuje se dichlormethanem. Organické fáze se suší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu dichlormethanem/methanolem 95:5. Výtěžek 56 %,  $[\alpha]_D = -14^\circ$  (0,5 % v chloroformu)

Analogicky se vyrobí:

3-(13,14-Dibrom-6-ethyl-2-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina. Výtěžek 49 %,  $[\alpha]_D = +0^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

N-(13,14-Dibrom-6-ethyl-2-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)formamid  
Výtěžek 63 %

N-(13,14-Dibrom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)methoxyacetamid. Výtěžek 67 %,  $[\alpha]_D = +2^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

13,14-Dibrom-6-ethyl-2-methyl-8 $\beta$ -methylthiomethylergolin  
Výtěžek 54 %.

13,14-Dibrom-2-methyl-6-n-propyl-8 $\beta$ -methylthiomethyl-6-n-propylergolin. Výtěžek 36 %.

6-Cyklopropylmethyl-13,14-dibrom-2-ethyl-8 $\beta$ -methylthiomethylergolin. Výtěžek 62 %.

(13,14-Dibrom-6-ethyl-2-methyl-8 $\beta$ -ergolinyl)acetamid  
Výtěžek 43 %.

13,14-Dibrom-8,9-didehydro-2,8-dimethyl-6-n-propylergolin  
Výtěžek 51 %.

### P ř í k l a d 3

3-(13-Brom-6-n-propyl-2-vinyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina

Rozpustí se 4,47 g (3-(13-brom-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-

1,1-diethylmočoviny (10 mmol), 8 g morfolinhydrochloridu (63 mmol) a 1,5 g paraformaldehydu (50 mmol) v 70 ml suchého dimethylformamidu zahřetím na 100 °C. Po 30 minutách se ochladí, směs se nalije na led, zalkalisuje koncentrovaným roztokem amoniaku a extrahuje se toluenem. Organické fáze se suší síranem sodným a odpaří se, zbytek se rozpustí v 30 ml kyseliny trifluoroctové a 30 minut se zahřívá na 60 °C. Tato reakční směs se opět vylije na led, opatrně se zalkalisuje koncentrovaným roztokem amoniaku a vytřepe se s dichlormethanem. Organické fáze se suší jak zhora a odpaří se, zbytek se chromatografuje na silikagelu dichlormethanem/methanolem. Získá se 3,11 g olejovité 3-(13-brom-2-morfolino-methyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny (57 % teorie). Tento surový produkt se rozpustí ve 150 ml tetrahydroforanu, roztok se ochladí na -40 °C, přidají se 3 ml triethylaminu a potom se rychle přikape roztok 1 ml terc. butylchlornanu v 15 ml tetrahydrofuranu. Po 30 minutách míchání se směs vylije na led, zalkalisuje se 25% amoniakem a vytřepe se ethylacetátem. Organické fáze se suší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek je surová 3-(13-brom-2-formyl-6-n-propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina, výtěžek 2,0 g.

Ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se suspenduje 10 g methyltrifenylofosfoniumbromidu (28 mmol), ochladí se na -70 °C a přidá se 3,45 g terc. butylátu draselného. Po

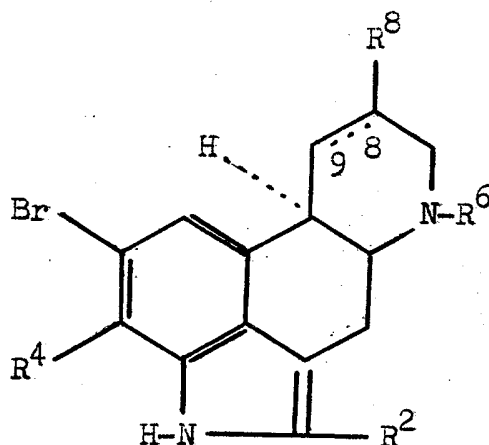
15 minutách míchání se přikape roztok surového produktu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu a směs se nechá ve třech hodinách zahřát na 0 °C. Potom se přidá nasycený roztok kuchyňské sole a extrahuje se ethylacetátem. Organické fáze se suší a odpaří, zbytek se chromatografuje na silikagelu dichlormethanem/methanolem. Výtěžek 1,52 g. Krystalizací z ethylacetátu/diisopropylether se získá 1,03 g konečného produktu (21 % teorie).

Z 3-(13-brom-6-ethyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočoviny se analogicky vyrobí 3-(13-brom-6-ethyl-2-vinyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina s výtěžkem 27 %.

Pril.	URAD PROSTOR ALEXY A ORJEVY	05.IX.91	041052	čj.
-------	---	----------	--------	-----

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 13-Brom a 13,14-dibromergoliny vzorce I



ve kterém značí

$R^2$   $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl nebo  $CH_2-O-C_{1-4}$  alkyl,

$R^4$  vodík nebo brom,

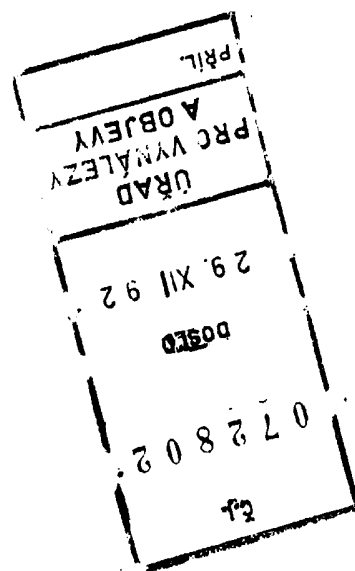
$R^6$   $C_{2-6}$  alkyl,  $C_{3-6}$  alkenyl nebo  $C_{3-5}$  cykloalkyl- $C_{1-2}$  alkyl,

$R^8$   $\alpha-NH-CX-R^3$ ,  $\alpha-NH-SO_2-NR^5R^7$ ,  $CH_2-Y$ ,  $\beta-CO-NH-$  popří-

padě substituovaný fenyl,  ~~$\beta-CO-NR^9-CO-NHR^{10}$~~

~~kde značí~~

$\beta$ -CO-NH-fenyl, přičemž fenylová skupina je popřípadě  
o- , m- nebo p-substituovaná methylem, methoxylem nebo  
halogenem nebo  $\beta$ -CO-NR<sup>9</sup>-CO-NHR<sup>10</sup> ,  
kde značí



č.j.	002104
ROČNÍK	14. 1. 92
ÚŘAD PRŮVĚRNÉHO OBJEVY	
PŘÍL.	

X kyslík nebo síru,  
R<sup>3</sup> vodík, C<sub>1-6</sub> alkyl, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -N(C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>  
R<sup>5</sup> a R<sup>7</sup> vodík nebo C<sub>1-4</sub> alkyl,  
Y vodík, OH, O-C<sub>1-6</sub> acyl, CN, SCH<sub>3</sub> nebo CONH<sub>2</sub> ,  
R<sup>9</sup> a R<sup>10</sup> C<sub>1-4</sub> alkyl nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
n je 1, 2, 3 nebo 4,  
C<sub>8...C<sub>9</sub></sub> představují jednoduchou nebo dvojnou vazbu, přičemž  
značí-li R<sup>8</sup> CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH nebo CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub> acyl, je  
C<sub>8...C<sub>9</sub></sub> dvojná vazba a značí-li R<sup>8</sup> CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>  
nebo CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> je C<sub>8...C<sub>9</sub></sub> jednoduchá vazba a R<sup>8</sup>  
leží v poloze β ,  
jakož i jejich adiční sole s kyselinami.

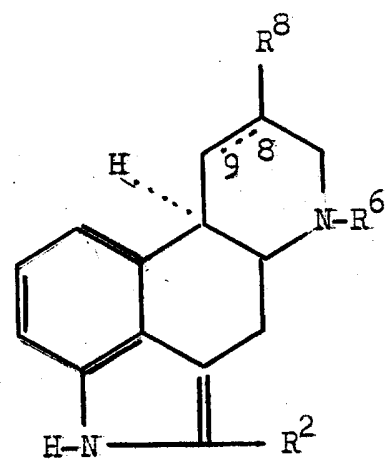
2. 3-(13-Brom-2-methyl-6-n-propyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethyl-  
močovina,  
3-(13-~~b~~rom-6-ethyl-2-methyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethyl-  
močovina,  
3-(13-~~b~~rom-2-methyl-6-n-propyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethyl-  
močovina,  
3-(13,14-~~d~~ibrom-2-methyl-6-n-propyl-8α-ergolinyl)-1,1-  
diethylmočovina

3-(13-Brom-6-n-propyl-2-vinyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylmočovina

*ε dopaminergní účinnosti*

3. Léčiva) na bázi sloučenin podle nároků 1 a 2.

4. Způsob výroby sloučenin vzorce I podle nároku 1, vyznačený tím, že se sloučenina vzorce II

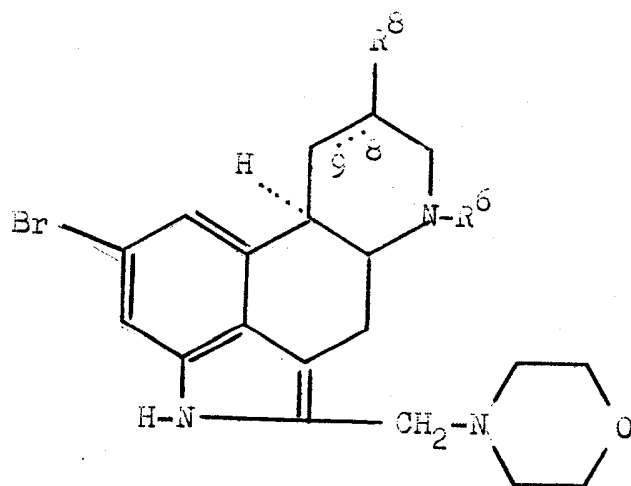


II

kde R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> a C<sub>8-9</sub> mají dříve uvedený význam a R<sup>2</sup> je C<sub>1-6</sub> alkyl

bromuje.

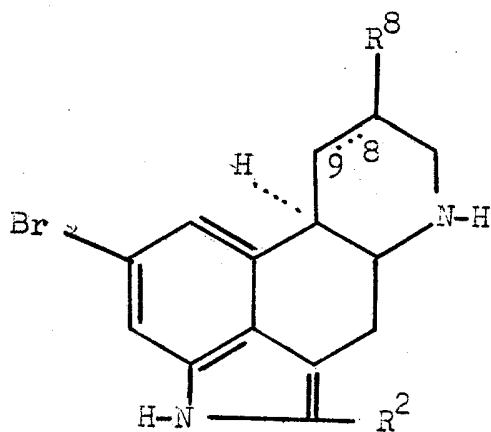
5. Způsob výroby sloučenin vzorce I podle nároku 1, ve kterém R<sup>2</sup> je C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl nebo CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-4</sub> alkyl, vyznačený tím, že se sloučenina vzorce III nebo její kvarterní sůl



III

kde  $R^6$ ,  $R^8$  a  $C_8 \dots C_9$  mají dříve uvedený význam,  
substituuje v poloze 2.

6. Způsob výroby sloučenin vzorce I podle nároku 1, ve kterém  
 $R^6$  značí  $C_{2-6}$  alkyl,  $C_{3-6}$  alkenyl nebo  $C_{3-5}$  cykloalkyl- $C_{1-2}$   
alkyl, vyznačený tím, že se sloučenina vzorce IV



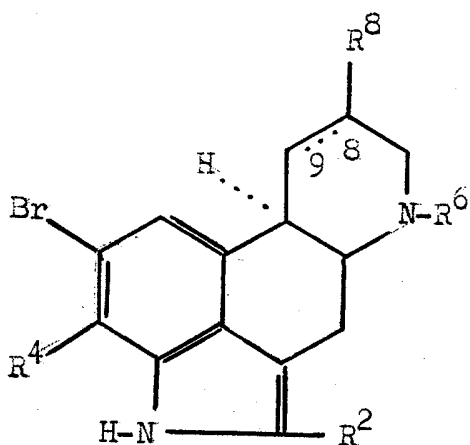
IV

kde  $R^2$ ,  $R^8$  a  $C_8 \dots C_9$  mají dříve uvedený význam,  
alkyluje nebo alkenyluje.



7. Způsob výroby podle nároků 4, 5 a 6, vyznačený tím, že se popřípadě pak karbonylová skupina thioluje a/nebo se tvoří adiční sole s kyselinami.

Vzorec pro anotaci



I

PRIL
PROVÁLEZY
URAD
05 IX 91
DOŠL
041052
SP.