

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262284

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 457/12

(22) Přihlášeno 28 10 87

(21) PV 7736-87.P

(40) Zveřejněno 15 07 88

(45) Vydáno 15 06 89

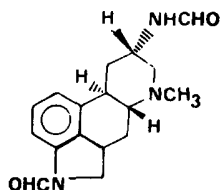
(75)

Autor vynálezu

TAIMR JAN ing., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc.,
PRAHA

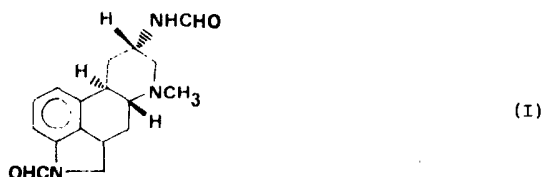
(54) **5 β -10 α -1-Formyl-8 α -formylamino-2,3-dihydro-6-methylergolin a způsob jeho výroby**

5 β , 10 α -1-formyl-8 α -formylamino-2,3-dihydro-6-methylergolin vzorce I a způsob jeho výroby reakcí terguridu s kyselinou mravenčí za katalýzy paladiovým katalyzátorem.



(I)

Vynález se týká 5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolinu vzorce I



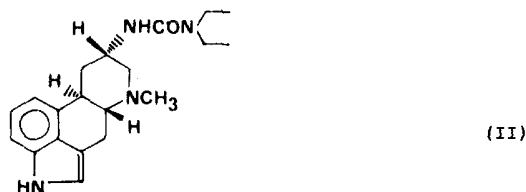
a způsobu jeho výroby.

Látka vzorce I, 5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolin vykazuje u živočichů silné účinky na sekreci prolaktinu.

5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolin vzorce I obsahuje v molekule čtyři chirální centra, asymetrické uhlíky v políchách 3, 5, 8 a 10, jejich prostorové uspořádání je následující: vodíkový atom na C(3) má polohu alfa či beta (konfigurace 3R či 3S), vodíkový atom na C(5) má polohu beta (konfigurace 5R), formylaminová skupina na C(8) má polohu alfa (konfigurace 8S) a vodíkový atom na C(10) je v poloze alfa (konfigurace 10R).

Podle vynálezu se 5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolin dá vyrábět tím způsobem, že se výchozí prekursor, jímž je tergurid (vzorec II) podrobí reakci s kyselinou mravenčí za katalýzy paladiiovými katalyzátory.

Výchozí tergurid vzorce II lze připravit známými postupy (např. čs. AO 245 200).



Reakce výchozího terguridu se výhodně provádí tak, že se k jeho roztoku v nadbytku kyseliny mravenčí o koncentraci vyšší než 80 %, popř. ve směsi kyseliny mravenčí s protickým rozpouštědlem, jako jsou např. alkoholy nebo s polárním aprotickým rozpouštědlem, jako je tetrahydrofuran, dioxan či 1,2-dimethoxyetan nebo dimethylformamid přidá za míchání, s výhodou pod inertní atmosférou, např. pod dusíkem či pod argonem, paladiiový katalyzátor, jako je paladiiová černá či paladium na vhodném nosiči, např. na Noritu či na alumině, nebo jiném vhodném sorbentu nebo hydroxid paladnatý na vhodném nosiči či bez něj v množství 1 hmotnostní % až 200 hmotnostních % bez či výhodně za přídavku terciárního aminu, jako je triethylamin, N-etyl-N,N-diisopropylamin nebo též 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin. Také se může k roztoku terguridu v kyselině mravenčí či ve shora uvedené směsi s rozpouštědlem přidat přímo chlorid paladnatý či jeho roztok ve vodě.

Vzniklá reakční směs se pak ponechá za míchání při teplotě místnosti až při refluxu reagovat 10 minut až 16 hodin, do zreagování výchozího substrátu. S výhodou lze též použít ozařování vzniklé reakční směsi ultrazvukem, např. o frekvenci 50 kHz s příkonem úměrným objemu reakční směsi, např. 35 W.

Po zreagování se směs zpracovává způsoby, obvyklými v chemii derivátů ergolinu, např. odfiltrováním katalyzátoru, oddestilováním většiny rozpouštědla ve vakuu, alkalizací zbytku na pH přibližně 7,5, vytřepáním produktu do rozpouštědla, nemísícího se s vodou, chromatografií a/nebo krystalizací ze vhodného rozpouštědla, např. etylacetátu.

Získaný 5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolin je bezbarvá, krystalická látka o t.t. 219 až 223 °C, slabě bazická, tvořící adiční soli s anorganickými

a organickými kyselinami. Pro terapeutické účely jsou vhodné ve vodě rozpustné soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami, např. s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, metan-sulfonovou, octovou, maleinovou, vinnou, citrónovou a podobnými.

Uvedené soli lze připravit působením minimálně 1 molekvivalentu kyseliny na 1 molekvi-valent 5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolinu ve vhodném inertním rozpouštědle, jako v metanolu, etanolu, acetonu, vodě či jejich směsích.

Způsob výroby 5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolinu je blíže objasněn v následujících příkladech, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji.

Struktura látky byla potvrzena infračervenými, ultrafialovými a NMR spektry, složení elementární analýzou.

P ř í k l a d 1

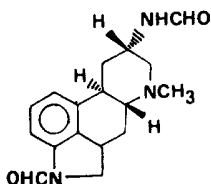
K 17,0 g (50 mmol) terguridu a 10 g 20% hydroxidu paladnatého na Noritu se v atmosféře dusíku zvolna za míchání při teplotě místnosti přikape 100 ml 99% kyseliny mravenčí a pak během 5 minut 10 ml triethylaminu. Směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se 5 minut mírně refluxuje. Poté se ochladí, zfiltruje, filtrační koláč se důkladně promyje kyselinou mravenčí. Ze spojených roztoků se ve vakuu odpaří většina kyseliny mravenčí, zbytek se nalije do 100 ml vody a za chlazení se alkalizuje konc. vodným amoniakem na pH 7,5 až 8. Produkt se extrahuje 5x100 ml dichlormetanu, extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu do sucha. Krystalizací odparku z etylacetátu se získá 10,88 g (73 % teorie) produktu.

P ř í k l a d 2

K roztoku 1,27 g (3,74 mmol) terguridu ve směsi 10 ml 99% kys. mravenčí a 1 ml triethylaminu se přidá 750 mg 20% hydroxidu paladnatého na Noritu a směs se v atmosféře dusíku ozařuje ultrazvukem (50 kHz, 35 W) po 10 minut. Pak se směs zředí 10 ml dest. vody, katalyzátor se odfiltruje, filtrační koláč se promyje 75% vodným metanolem. Spojené filtráty se bez chlazení alkalizují konc. vodným amoniakem na pH 7,5, k teplému roztoku se přidá voda do zákalu a směs odstaví ke krystalizaci. Získaný produkt se odsaje, promyje 75% metanolem. Získá se 1,06 g (95 % teorie) produktu.

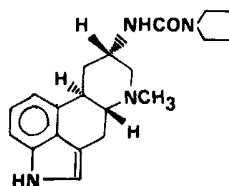
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. 5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolin vzorce I



(I)

2. Způsob výroby 5beta,10alfa-1-formyl-8alfa-formylamino-2,3-dihydro-6-metylergolinu vzorce I, podle bodu 1 vyznačující se tím, že se tergurid vzorce II



(II)

ponechá reagovat s kyselinou mravenčí za katalýzy paladiovým katalyzátorem.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se k reakční směsi přidá terciární amin.

4. Způsob podle bodu 2 či 3, vyznačující se tím, že se reakce provede za působení ultrazvukového pole na reakční směs.