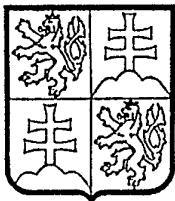


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)

PATENTOVÝ SPIS 275 769



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

(21) Číslo přihlášky : 6761-89.X

(22) Přihlášeno : 30 11 89

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 457/02

(40) Zveřejněno : 13 12 90

(47) Uděleno : 20 12 91

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18 03 92

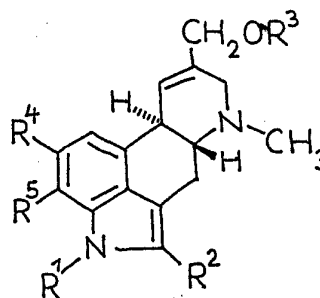
(73) Majitel patentu : VÝZKUMNÝ ÚSTAV PRO FARMACII
A BIOCHEMII s.p., PRAHA

(72) Původce vynálezu : BENEŠ JAN ing. CSc.,
BERAN MILOŠ RNDr. CSc., PRAHA

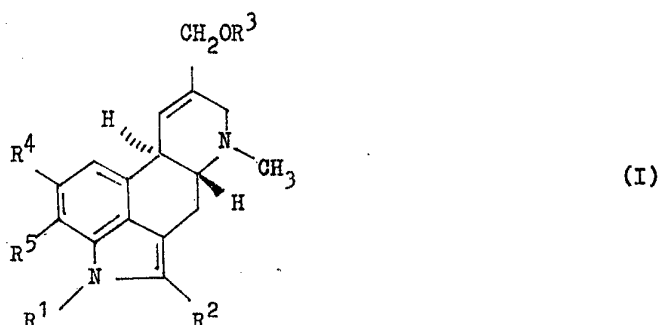
(54) Název vynálezu : Terc. butylderiváty elymoklavinu
a způsob jejich výroby

(57) Anotace :

Řešení se týká terc. butylderivátů elymoklavinu obecného vzorce I a způsobu jejich výroby, vyznačující se tím, že se do reakce uvede elymoklavin, přebytek anhydridu kyseliny trifluoroctové a 2-methyl-2-propanolu, popřípadě v prostředí inertního rozpouštědla. Tyto sloučeniny jsou meziprodukty přípravy farmaceuticky použitelných látek.



Vynález se týká terc. butylderivátů elymoklavinu obecného vzorce I,



ve kterém R^1 a R^3 značí atom vodíku a R^2 značí terc. butylskupinu, když R^4 značí terc. butylskupinu a R^5 značí atom vodíku nebo R^4 značí atom vodíku a R^5 značí terc. butylskupinu, popřípadě R^1 značí terc. butylskupinu a R^2 , R^4 a R^5 značí atom vodíku, když R^3 značí atom vodíku nebo terc. butylskupinu.

Uvedené sloučeniny jsou deriváty námelových alkaloidů, o kterých je známo (viz například B. Berde, H.O. Schild (Editors): Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 49, str. 87 až 196), že samotné popřípadě po vhodné derivatizaci, vykazují biologické aktivity, které jsou využitelné v humánní nebo veterinární medicíně. Terc. butylskupina v těchto sloučeninách svým sterickým vlivem blokuje reaktivitu v sousedních polohách skeletu molekuly. Důsledkem je zvýšení diferenciací reaktivity ve sloučeninách obecného vzorce I, které tak představují výhodné syntetické intermediáty v oblasti námelových alkaloidů.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 až R^5 vyrobí tím způsobem, že se do reakce uvede elymoklavin, přebytek anhydridu kyseliny trifluoroctové a 2-methyl-2-propanolu, popřípadě v prostředí inertního rozpouštědla při teplotách od 0 °C do teploty varu reakční směsi.

Přebytek anhydridu kyseliny trifluoroctové a 2-methyl-2-propanolu leží v intervalu 5 až 100 molekvivalentů počítáno na použitý elymoklavin.

Jako inertní rozpouštědlo lze užít například chlorované alifatické uhlovodíky, s výhodou dichlormethan nebo ethery, s výhodou tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo směsi uvedených rozpouštědel, které obvykle lépe rozpouštějí výchozí elymoklavin.

Terc. butylderiváty obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 až R^5 jsou krystalické látky bázeického charakteru, které se z reakční směsi izolují o sobě známými metodami, s výhodou kombinací extrakce, chromatografie a krystalizace. Se silnějšími anorganickými a organickými kyselinami tvoří soli, které jsou také využitelné k izolaci a čištění těchto derivátů.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 až R^5 je blíže objasněn v následujícím příkladu provedení, který však žádným způsobem nevymezuje rozsah vynálezu.

Příklad

Terc. butylderiváty elymoklavinu

K míchané suspensi elymoklavinu (1,27 g, 5 mmol) v 2-methyl-2-propanolu (20 g, 0,265 mol) se za intenzivního míchání a chlazení na 10 °C přikape anhydrid kyseliny trifluoroctové (47,6 g, 0,227 mol). Reakční směs se potom míchá při teplotě 20 °C po dobu 90 h, potom se odpaří těkavé podíly za vakua vodní vývěvy při teplotě 35 °C, odparek se roztrépe mezi dichlormethan (100 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva se oddělí. Jejím odpařením za vakua vodní vývěvy při teplotě 35 °C se obdrží odparek, který se chromatografuje na sloupci silikagelu se 7 % methanolu v ethylacetátu jako mobilní fází. Homogenní frakce se spojí, za vakua vodní vývěvy se odpaří rozpouštědlo a odparky se krystalizují. Obdrží se tak sloučeniny s následujícími fyzikálně chemickými vlastnostmi:

2,13-di-terc.butylelymoklavin, t.t. 255 až 260 °C (ethylacetát/hexan)

$$[\alpha]_D^{-20} - 75,08^\circ \text{ (c 0,2, chloroform)}$$

2,14-di-terc.butylelymoklavin, t.t. 115 až 118 °C (dichlormethan/hexan)

$$[\alpha]_D^{-20} - 114,88^\circ \text{ (c 0,2, chloroform)}$$

1,0-di-terc.butylelymoklavin, t.t. 214 až 216 °C (ethylacetát/hexan)

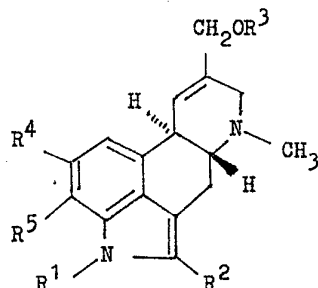
$$[\alpha]_D^{-20} - 62,62^\circ \text{ (c 0,2, chloroform)}$$

1-terc.butylelymoklavin, t.t. 105 až 108 °C (dichlormethan/hexan)

$$[\alpha]_D^{-20} - 89,84^\circ \text{ (c 0,2, chloroform)}$$

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Terc. butylderiváty elymoklavinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém R^1 a R^3 značí atom vodíku a R^2 značí terc. butylskupinu, když R^4 značí terc. butylskupinu a R^5 značí atom vodíku nebo R^4 značí atom vodíku a R^5 značí terc. butylskupinu, popřípadě R^1 značí terc. butylskupinu a R^2 , R^4 a R^5 značí atom vodíku, když R^3 značí atom vodíku nebo terc. butylskupinu.

2. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I o výše uvedeném významu R^1 až R^5 podle bodu 1, vyznačující se tím, že se do reakce uvede elymoklavin a přebytek anhydridu kyseliny trifluoroctové a 2-methyl-2-propanolu, popřípadě v prostředí inertního rozpouštědla při reakčních teplotách od 0 °C do teploty varu reakční směsi, potom se získaná směs derivátů elymoklavinu rozdělí chromatografií a/nebo krystalisací.
3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že přebytek anhydridu kyseliny trifluoroctové a 2-methyl-2-propanolu leží v intervalu 5 až 100 molekvivalentů počítáno na použitý elymoklavin.
4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako inertní rozpouštědla použijí chlorované alifatické uhlovodíky, s výhodou dichlormethan, nebo ethery, s výhodou tetrahydrofuran nebo 1,4-dioxan, nebo směsi uvedených rozpouštědel.