



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 293

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 26 01 81
(21) PV 573 - 81

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/02

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 01 02 84

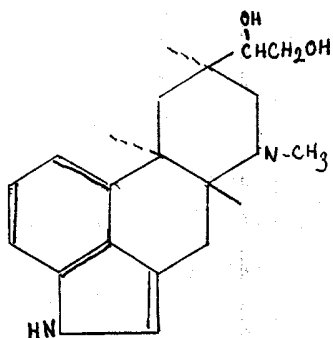
(75)

Autor vynálezu KŘEPELKA JIŘÍ ing.CSc., VLČKOVÁ DRAHUŠE, PRAHA

(54) Způsob výroby D-/5R, 8R, 10R/-6-methyl-8-(1,2-dihydroxyethyl)ergelinu

Vynález se týká způsobu výroby D-/5R, 8R, 10R)-6-methyl-8-(1,2-dihydroxyethyl)ergelinu, spočívajícím v redukci ketonové karbonylové skupiny a současné redukci maskované aldehydické funkce v 1-/D-(5R, 8R, 10R)-6-methyl-8-ergolinyl/-3-/methylthio/-3-/acetoxy/acetonu na alkoholické funkce. Redukce se provádí působením natriumborohydridu od 0 °C do teploty varu reakční směsi.

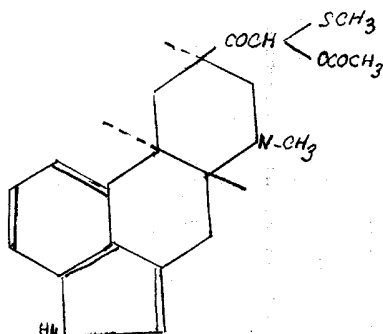
Vynález se týká způsobu výroby D-/5R, 8R, 10R/-6-methyl-8-(1,2-dihydroxyethyl)ergolinu vzorce I



/I/.

který je meziproduktem při synthese biologicky aktivních parciálně syntetických derivátů přirozených námelových alkaloidů. I když látka vzorce I nevykázala v biologickém screeningu (antinidační a antilaktační aktivita) výraznější účinnost; je však cenným meziproduktem pro modifikace substituentů v poloze 8 ergolinového skeletu a k synthese látek strukturně blízkých D-6-methyl-8-ergolinylacetamidu (Semonský M. a spol.: Collection Czech.Chem.Comm. 36, 2200 (1971). resp. nicergolinu (Bernardi L.: Arzneimitel.-Forsch./Drug.Res/ 29, (8a), 1204 (1979), vyznačujících se vesměs pozoruhednou biologickou aktivitou.

Látku vzorce I lze podle vynálezu připravit z látky vzorce II



/II/.

redukcí s natriumborohydridem v nižším alkoholu, výhodně methanolu, při teplotě od 0 °C až do teploty varu reakční směsi, výhodně při teplotě 20 až 25 °C.

Reakce látky II s natriumborohydridem spočívá v redukcí karbonylové skupiny ketonu na hydroxyderivát, za současné redukce maskované aldehydické funkce. K tomuto účelu lze rovněž použít i jiných redukčních postupů využívajících komplexních hydridů, jako lithiualuminiumhydridu v prostředí tetrahydrofuranu nebo 1,2-dimethoxyethanu, nebo natrium dihydro-bis-(2-methoxyethoxy)aluminátu v prostředí benzenu, redukce alkalickými kovy ve vroucím alkoholu, nebo redukce kovy v kyselém prostředí. Uvedené způsoby však mají určité nevýhody z hlediska přípravy a provedení reakce, i izolace a čistoty konečného produktu, proti jednoduchosti postupu uvedenému v tomto vynálezu.

Látka vzorce II používaná jako výchozí surovina, je látkou známou a snadno připravitelnou podle našeho čl. auterského osvědčení.

Bližší podrobnosti o způsobu výroby látky vzorce I vyplnou z následujícího příkladu provedení, který rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

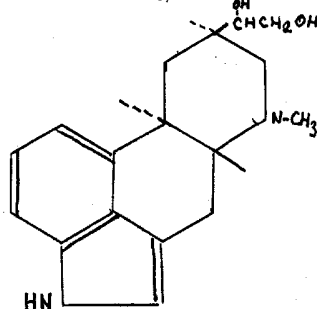
Příklad 1

213 293

K roztoku 3,72 g (10 mmol) 1-D-(5R, 8R, 10R)-6-methyl-8-ergeliny/-3-/methilthio/-3-/acetoxy/acetonu ve 150 ml methanolu se přidá po malých částech v průběhu 3 hod 7,6 g (0,2 mol) natriumborohydridu a reakční směs se míchá při teplotě 20 až 25 °C po dobu 6 hodin, načež se ponechá stát při téže teplotě dalších 12 hodin. Po rozložení reakční směsi vedou se reakční produkt vyjme do chloroformu a po vysušení bezvodým síranem sedným a odpaření do sucha, se reakční produkt přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Elucí chloroformu nejprve s 20 % objemovými ethanolu a později s 50 % objemovými ethanolu se získá čistá látka, která po překrystalevání z ethanolu poskytne látku s teplotě tání 240 až 242 °C, $[\alpha]_D^{20} = -112,5$ (c=0,343, pyridin).

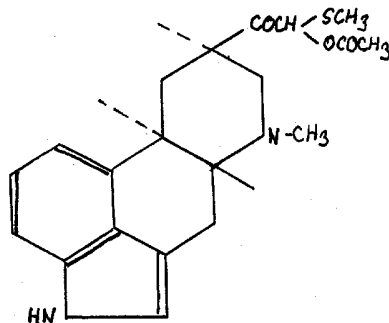
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby D-(5R, 8R, 10R)-6-methyl-8-(1,2-dihydroxyethyl)-ergelinu vzorce I



/I/.

vyznačující se tím, že se nechá reagovat látka vzorce II



/II/.

s natriumborohydridem v prostředí nižšího alkoholu, výhodně v methanolu, při teplotě od 0 °C do teploty varu reakční směsi, výhodně při teplotě 20 až 25 °C.