



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207289

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 04 03 80
(21) (PV 1484-80)

(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 01 11 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 519/00

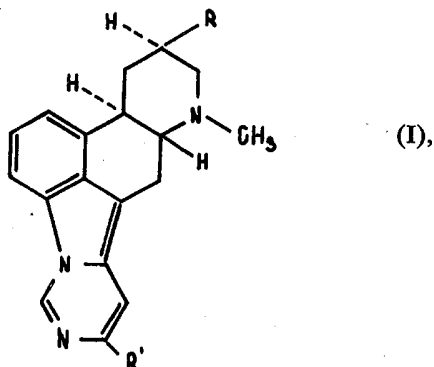
(75)

Autor vynálezu

BENEŠ JAN ing. CSc., PRAHA

(54) Deriváty pyrimido/1,6-a/ergolinu-I

Vynález se týká nových derivátů pyrimido/1,6-a/ergonilu-I obecného vzorce I



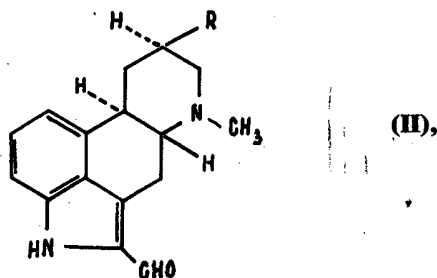
kde R značí alkyloxykarbonylskupinu s nejvýše 5 atomy uhlíku nebo kyanmethylskupinu a R' značí alkyloxykarbonylskupinu s nejvýše 5 atomy uhlíku.

Vynález se dále týká způsobu výroby látek obecného vzorce I, kde R značí alkoxykarbonylskupinu -COOR'' kde R'' značí alkylskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, přímou nebo rozvětvenou; R dále značí kyanmethylskupinu a R' značí alkoxykarbonylskupinu -COOR''' kde R''' značí alkylskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, přímou nebo rozvětvenou.

Sloučeniny obecného vzorce I kde R a R' mají

výše uvedený význam, vykazaly při biologickém hodnocení na pokusných zvířatech farmakologicky významný účinek. Tak například v dávce 10 mg/1 kg aplikované myším jeví negativně inotropní a negativně chronotropní účinek a jsou potencionálně použitelné ve veterinární i humánní medicíně.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R a R' mají výše uvedený význam, se připraví tím způsobem, že se do reakce uvede sloučenina obecného vzorce II



kde R má stejný význam jako ve shora uvedeném obecném vzorci I, basické činidlo jako jsou alkalické hydroxidy, amidy alkalických kovů, terciární aminy, amidinové base, s výhodou 1,5-diazabicyklo/5,4,0/undec-4-en (DBU), nebo 1,5-diazabicyklo/4,3,0/non-5-en (DBN) a ester kyseliny isonitriactové v prostředí inertního rozpouštědla, které se volí ze skupiny polárních solvatujících rozpouštědel

207289

jako jsou 1,2-dimethoxyethan, 1,4-dioxan, anisol, dimethylsulfoxid, dimethylformamid a jejich směsí, s výhodou v tetrahydrofuranu a hexamethylfosfortriamidu a v jejich směsi, při teplotách v intervalu od 0 °C až do bodu varu reakční směsí.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I o výše uvedeném významu R a R' je podrobněji popsán v následujících příkladech provedení, které však žádným způsobem neomezují rozsah vynálezu.

Příklad 1

8,17-di(methoxykarbonyl)-6-methyl-pyrimido/1,6-a/ergolin-I

K míchanému roztoku 1,67 g DBU (11 mmol) v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se během 35 minut přikape při teplotě 40 °C roztok 3,13 g (10 mmol) 2-formyl-8-methoxykarbonyl-6-methylergolinu-I a 1,1 g (11 mmol) methylesteru kyseliny isonitrilactové v 40 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá a udržuje na 40 °C ještě 25 minut, potom se ochladí na 15 °C a přidá se koncentrovaná kyselina octová (3 ml). Reakční směs se odpaří do sucha za vakua vodní vývěvy, odparek se přelije nasyceným roztokem NaHCO₃ a vytřepe opakovaně chloroformem. Organické výtřepky se spojí, vysuší síranem sodným, odpaří se za vakua vodní vývěvy a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu chloroformem s postupně se zvyšujícím obsahem methanolu. Krystalizací z vodního methanolu se obdrží produkt o teplotě tání 262 až 266 °C, $\alpha_D^{20} = -127^\circ$ (c 0,2; pyridin).

Příklad 2

17-ethoxykarbonyl-8-methoxykarbonyl-6-methyl-pyrimido-/1,6-a/ergolin-I

K míchanému roztoku 1,37 g (11 mmol) DBN v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se během 40 minut přikape roztok 3,19 g (10 mmol) 2-formyl-8-methocykarbonyl-6-methylergolinu-I a 1,24 g (11 mmol) ethylesteru kyseliny isonitrilactové v 40 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se zpracuje stejně jako v příkladu 1. Obdrží se krystalický produkt o teplotě tání 207 až 210 °C, $\alpha_D^{20} = -114^\circ$ (c 0,2; pyridin).

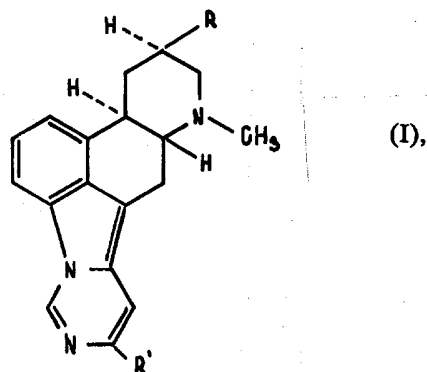
Příklad 3

17-methoxykarbonyl-8-kyanmethyl-6-methyl-pyrimido/1,6-a/ergolin-I

K míchanému roztoku 1,67 g DBU (11 mmol) ve 40 ml suchého tetrahydrofuranu se během čtyřiceti minut přikape při teplotě 50 °C roztok 2,93 g 2-formyl-8-kyanmethyl-6-methylergolinu-I (10 mmol) a 1,1 g (11 mmol) methylesteru kyseliny isonitrilactové ve směsi 30 ml hexamethylfosfortriamidu a 30 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při této teplotě ještě 40 minut, potom se ochladí na 15 °C a za míchání se přidá 5 ml konc. kyseliny octové. Tetrahydrofuran se odpaří za vakua vodní vývěvy a zbytek se vlije do velkého přebytku vody. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje vodou, vysuší a chromatografuje na sloupci silikagelu chloroformem se vzrůstajícím obsahem methanolu. Krystalizací ze směsi dichlor-methan/methanol se obdrží produkt o teplotě tání vyšší než 300 °C a $\alpha_D^{20} = -85,4^\circ$ (c 0,2; pyridin).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty pyrimido/1,6-a/ergolinu-I, obecného vzorce I



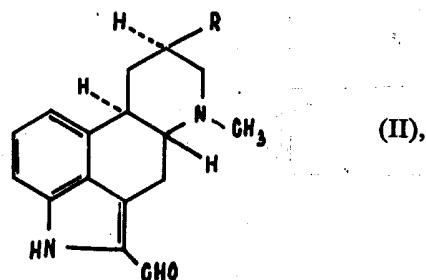
kde R značí alkyloxykarbonylskupinu s nejvýše 5 atomy uhlíku nebo kyanmethylskupinu, a R' značí alkyloxykarbonylskupinu s nejvýše 5 atomy uhlíku.

2. 8,17-di(methoxykarbonyl)-6-methyl-pyrimido/1,6-a/ergolin-I.

3. 17-methoxykarbonyl-8-kyanmethyl-6-methyl-pyrimido/1,6-a/ergolin-I.

4. 17-ethoxykarbonyl-8-methoxykarbonyl-6-methyl-pyrimido /1,6-a/ergolin-I.

5. Způsob výroby látek obecného vzorce I, kde R značí alkoxykarbonylskupinu -COOR'' kde R'' značí alkylskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, přímou nebo rozvětvenou, R dále značí kyanmethylskupinu a R' značí alkoxykarbonylskupinu -COOR''' kde R''' značí alkylskupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, přímou nebo rozvětvenou, vyznačující se tím, že se do reakce uvede sloučenina obecného vzorce II



kde R má shora uvedený význam, bázecké činidlo, s výhodou 1,5-diazabicyklo/5,4,0-/undec-4-en ne-

bo 1,5-diazabicyklo/4,3,0/non-5-en a ester kyseliny isonitrilactové v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou v tetrahydrofuranu, hexamethylfos-

fortriamidu popřípadě v jejich směsi, při teplotách v intervalu od 0 °C až do teploty varu reakční směsi.