



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262581

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 457/04

C 07 D 457/06

(22) Přihlášeno 10 12 87

(21) PV 9032-87.P

(40) Zveřejněno 16 08. 88

(45) Vydáno 14 07 89

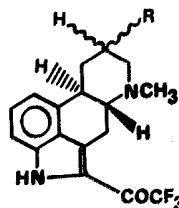
(75)

Autor vynálezu

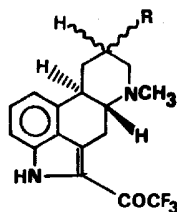
TAIMR JAN ing., BENEŠ JAN ing. CSc.,  
KREPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) 2-Trifluoracetylderiváty ergolinu a způsob jejich výroby

2-trifluoracetylderiváty ergolinu obecného vzorce I, ve kterém R značí diethylureidovou skupinu s konfigurací 8-alfa (tj. 8S) nebo methoxykarbonylovou skupinu s konfigurací 8-beta (tj. 8R) a způsob jejich výroby reakcí 2-H-prekursoru s trifluoracetanhydridem za podmínek Friedel-Craftsovy acylace. Připravené sloučeniny jsou cennými meziprodukty výroby léčiv.



Vynález se týká 2-trifluoroacetylderivátů ergolinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R značí diethylureidovou skupinu ( $-\text{NHCON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ) s konfigurací 8-alfa (tj. 8S) nebo methoxykarbonylovou skupinu ( $\text{COOCH}_3$ ) s konfigurací 8-beta (tj. 8R) a způsobu jejich výroby.

2-trifluoroacetylderiváty ergolinu obecného vzorce I jsou cennými meziprodukty léčiv, vykazujících účinky na sekreci prolaktinu, na dopaminové receptory a účinky antipsychotické.

2-trifluoroacetylderiváty ergolinu obecného vzorce I mají v molekule tři chirální centra, asymetrické uhlíky v polohách 5, 8 a 10, přičemž vodíkový atom na C(5) má polohu beta (konfigurace 5R), skupina, vázaná na C(8) má ve shodě s obecným vzorcem (I) polohu alfa či beta a vodíkový atom na C(10) má polohu alfa (konfigurace 10R).

Podle vynálezu se deriváty ergolinu obecného vzorce I dají vyrábět tím způsobem, že se výchozí 2-H derivát ergolinu ponechá reagovat s trifluoroacetanhydridem za podmínek Friedel-Craftsovy reakce.

Reakce se výhodně provádí tak, že se výchozí ergolinový prekursor rozpustí v trifluoroacetanhydridu bez nebo s výhodou za užití kosolventu, jímž může být nepolární rozpouštědlo, jako je 1,2-dichlorethan, polární aprotické rozpouštědlo jako je tetrahydrofuran, či silná kyselina, jako je kyselina trifluoroctová a acylace do polohy 2 se katalyzuje přidávkou silné Lewisovy kyseliny, jako je etherát fluoridu boritého, nebo silné protické kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, či superkyseliny, jako je kyselina trifluormetansulfonová. Reakce sama probíhá podle charakteru užitého rozpouštědla, jehož poměr vůči trifluoroacetanhydridu může být 0 až 2, užitého katalyzátoru, jehož poměr vůči substrátu může být 0,1 až 5, teploty, která se může pohybovat od  $-5^\circ\text{C}$  do  $50^\circ\text{C}$  a charakteru substrátu 5 minut až několik dní.

Pak se reakční směs zpracuje způsoby obvyklými v chemii derivátů ergolinu, např. nalitím do vody, vytřepáním do rozpouštědla, nemísícího se s vodou, odpařením roztoku a chromatografií a/nebo krystalizací ze vhodného rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nažloutlé, dobře krystalizující látky, mírně bázičského charakteru, poskytující adiční soli se silnými kyselinami.

Způsob výroby 2-trifluoroacetylderivátů ergolinu obecného vzorce I je blíže objasněn v následujících příkladech, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji. Teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a jsou uvedeny ve  $^\circ\text{C}$ .

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

#### P ř í k l a d 1

##### Methyl 2-trifluoroacetyl-9,10-dihydrolysergát

2,84 g (10 mmol) methyl 9,10-dihydrolysergátu se rozpustí ve směsi 37,5 ml trifluoroacetanhydridu a 25 ml absolutního tetrahydrofuranu a během 5 minut se přikape za chlazení na teplotu místnosti 4,0 ml (7,1 g) etherátu fluoridu boritého. Pak se směs ponechá stát

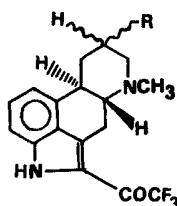
bez míchání 3 dny při teplotě místnosti, poté se rozloží nalitím na 100 g ledu a za míchání se opatrně alkalizuje konc. vodným amoniakem na pH 7,5. Pak se produkt vytřepe 3x200 ml chloroformu, extrakty se vysuší bezv. síranem sodným a odpaří ve vakuu. Získaný odparek (7,5 g) se krystalizuje z vodného methanolu. Získá se tak 2,40 g (63% teorie) methyl 2-trifluoracetyl-9,10-dihydrolysergátu, t.t. 205 °C,  $[\alpha]_D^{20}$  -142,22° (c = 0,2; pyridin).

## P ř í k l a d 2

Stejným způsobem jako v příkladě 1, ale za použití 680 mg (2 mmol) terguridu, 7,5 ml trifluoracetanhydridu, 10 ml absol. 1,2-dichlorethanu a 0,8 ml (1,43 g) etherátu fluoridu boritého se po zpracování a krystalizaci z ethanolu získá 535 mg (60%) amorfní N-(5-beta, 10-alfa-2-trifluoracetyl-6-methylergolin-8-alfa-yl)-N',N'-diethylmočoviny, IR (KBr): 3 422 (indolový NH), 2 799 (N-Me), 1 661, 1 626 (>CO v NHCONEt<sub>2</sub> + CF<sub>3</sub>CO-), 1 515 (NH v NHCONEt<sub>2</sub>), 1 219, 1 196 (-CF<sub>3</sub>), 1 143 (C-N), 757, 726 cm<sup>-1</sup> (1,2,3-trisubstituovaný fenyl).

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

### 1. 2-trifluoracetylderiváty ergolinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R značí diethylureidovou skupinu s konfigurací 8-alfa tj. 8S nebo methoxykarbonylovou skupinu s konfigurací 8-beta tj. 8R.

2. Způsob výroby 2-trifluoracetylderivátů ergolinu obecného vzorce I, ve kterém má R shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se příslušný 2-H ergolinový prekursor acyluje trifluoracetanhydridem za podmínek Friedel-Craftsovy acylace.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru užije Lewisovy kyseliny typu fluoridu boritého, silné kyseliny typu trifluoroctové kyseliny, nebo superkyseliny typu trifluormethansulfonové kyseliny.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se užije molárního poměru katalyzátor/substrát 0,1 až 5.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se k provedení reakce užije kosolventu typu tetrahydrofuranu či 1,2-chlorethanu, či kyseliny trifluoroctové.