



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 852

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 01 08 79  
(21) PV 5316-79

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 457/02

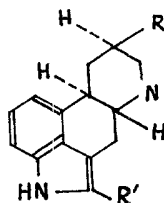
(40) Zveřejněno 15 09 81  
(45) Vydáno 01 05 84

(75)

Autor vynálezu **BENES JAN** ing.CSc.,  
**SEMONSKÝ MIROSLAV** doc.dr.ing.DrSc., PRAHA

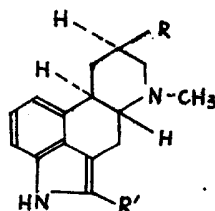
(54) 2,8 - Disubstituované deriváty 6-methylergolinu-I

Vynález se týká 2,8-disubstituovaných  
derivátů 6-methylergolinu-I obecného vzorce  
I,



ve kterém R značí methylskupinu, chlormethylskupinu, methylsulfonyloxymethylskupinu, p-tolylsulfonyloxymethylskupinu nebo karbomylmethylskupinu a R' značí 1,3-dithiolan-2-yl-skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí s organickými a anorganickými kyselinami. Deriváty uvedeného obecného vzorce jsou jednak antinidačně a antilaktačně účinné, jednak slouží jako důležité meziprodukty syntézy dalších biologicky účinných derivátů ergolinu.

Vynález se týká 2,8-disubstituovaných derivátů 6-methylergolinu-I obecného vzorce I,



ve kterém R značí methylskupinu, chlormethylskupinu, methylsulfonyloxymethylskupinu, p-tolylsulfonyloxymethylskupinu nebo karbamoylmethylskupinu a R' značí 1,3-dithiolan-2-ylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí s organickými a anorganickými kyselinami, jako je například kyselina methansulfonová, maleinová, vinná, sírová, fosforečná apod.

Látky obecného vzorce I a jejich soli, které jsou nové, vykazaly při farmakologickém hodnocení na zvířatech inhibiční účinek na sekreci adenohypofyzárního prolaktinu, což se projevilo například účinkem antinidačním a antilaktačním; kromě toho představují důležité meziprodukty pro přípravu dalších biologicky účinných derivátů ergelinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde značí R methylskupinu, chlormethylskupinu nebo karbamoylmethylskupinu a R' 1,3-dithiolan-2-ylskupinu, lze připravovat ze sloučenin obecného vzorce I, kde R má výše uvedený význam a R' značí atom vodíku, Friedel-Craftsovou reakcí s použitím chloridu titaničitého, v množství například 3 až 8 molekvivalentů, a 2-methoxy-1,3-dithiolanu, v množství například 2 až 4 molekvivalentů, připraveného in situ z 1,2-ethandithiolu a methyl-esteru kyseliny mravenčí, v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou v chloroformu, při teplotě od 0 °C do 40 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R značí p-tolylsulfonyloxymethylskupinu nebo methylsulfonyloxymethylskupinu a R' značí 1,3-dithiolan-2-ylskupinu, se připravují tak, že se redukuje látky obecného vzorce I, kde R značí alkoxykarbonylskupinu (například 2-(1,3'-dithiolan-2-yl)-8-methoxykarbonyl-6-methylergolin-I, připravený podle P. Stütze a P.A. Stadlera, *Helv. Chim. Acta* 55, 75, 1972) a R' má výše uvedený význam, s použitím hydridů kovů, například borohydridu sodného v prostředí methanolu, nebo s použitím lithiualuminiumhydridu v inertním rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu nebo 1,4-dioxanu, a takto připravený alkohol se uvede do reakce s p-tolylsulfonylchloridem nebo methylsulfonylchloridem v prostředí pyridinu.

Bližší podrobnosti obou způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení.

#### Příklad 1

##### 2-(1', 3'-Dithiolan-2'-yl)-6,8-dimethylergolin-I

K roztoku 1,75 g /7,2 mmol/ 6,8-dimethylergolinu-I ve 110 ml bezvodého chloroformu se přidá 37 ml methylesteru kyseliny mravenčí, 1,34 g /14,5 mmol/ ethandithiolu a za míchání se při teplotě místnosti přikape roztok 3,2 ml /29 mmol/ chloridu titaničitého v 30 ml bezvodého chloroformu. Reakční směs se míchá 24 h, poté se ochladí na -5 °C, přikape se 20 ml methanolu a přidá se koncentrovaný roztok hydroxidu amonného, až do silné alkalické reakce. Směs se vlije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a vytřepe 3x po 100 ml chloroformu. Spojené chloroformové výtřepky se vysuší síranem sodným, odpaří do sucha za vakua vodní vývěvy a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu v soustavě chloroform s 1 %

obj. methanolu. Následující krystalizací z ethanolu se získá čistá látka s t.t. 213 až 216 °C.

Analogicky se připraví:

8-chlormethyl-2-/1', 3'-dithiolan-2'-yl/-6-methylergolin-I, t.t. 236 až 239 °C a 2-/1', 3'-dithiolan-2'-yl/-8-karbamoylmethyl-6-methylergolin-I, t.t. 262 až 267 °C.

## Příklad 2

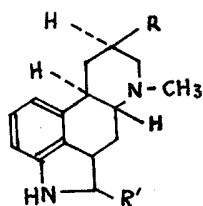
2-/1', 3'-Dithiolan-2'-yl/-6-methyl-8-p-tolylsulfonyloxymethylergolin-I

K suspenzi 0,76 g /20 mmol/lithiumaluminiumhydridu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přikape za míchání roztok 3,88 g /10 mmol/ 2-/1', 3'-dithiolan-2'-yl/-6-methyl-8-methoxykarbonyl-ergolinu-I ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 2 h při teplotě místnosti a po ochlazení na 0 °C se přidá postupně 1 ml vody, 1 ml 4N hydroxidu sodného a 3 ml vody. Reakční směs se zfiltruje, sraženina se extrahuje tetrahydrofuranem, filtrát se spojí s extraktem a odpaří do sucha za vakua vodní vývěvy. Odparek se rozpustí ve 100 ml bezvodého pyridinu, roztok se ochladí na 0 °C a za třepání se přidá 2,1 g /11 mmol/ p-tolylsulfonylchloridu. Po vzniku čirého roztoku se reakční směs nechá stát při teplotě místnosti po dobu 48 h, poté se vlije do 1,2 litru vody s ledem, sraženina se odsaje, vysuší za vakua při 25 °C a po chromatografii na sloupci silikagelu v soustavě chloroform s 1 % obj. methanolu se krystalizací z 96 % ethanolu získá čistý produkt s t.t. 167 až 171 °C.

Analogicky se připraví 2-/1', 3'-dithiolan-2'-yl/-6-methyl-8-methylsulfonyloxymethyl-ergolin-I, t.t. 112 až 116 °C.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2,8-Disubstituované deriváty 6-methylergolinu-I obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí methylskupinu, chlormethylskupinu, methylsulfonyloxymethylskupinu, p-tolylsulfonyloxymethylskupinu nebo karbamoylmethylskupinu a R' značí 1,3-dithiolan-2-ylskupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli s organickými a anorganickými kyselinami.