



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218536
(11) (B1)

[22] Přihlášeno 27 10 81
[21] (PV 7873-81)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 457/02//
A 61 K 31/48

[40] Zveřejněno 25 06 82

[45] Vydáno 15 03 85

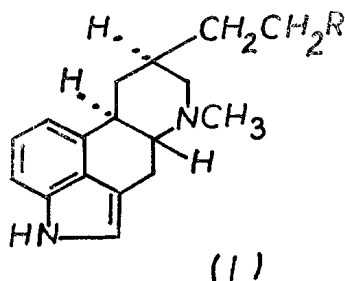
[75]
Autor vynálezu

BERAN MILOŠ RNDr. CSc., BENEŠ JAN ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy D-6-methyl-8β-(2-kyanethyl)ergolinu-I

1

Vynález se týká nového způsobu přípravy D-6-methyl-8-(2-kyanethyl)ergolinu-I obecného vzorce I, kde R značí kyanskupinu, který je důležitým meziproduktem přípravy polosyntetických derivátů ergolinu a jehož příprava otevírá cestu k syntéze nových reversibilních inhibitorů sekrece hypofysárního prolaktinu.



Podle vynálezu se látka obecného vzorce I, kde R značí kyanskupinu, připravuje tak, že se D-6-methyl-8-(2-hydroxyethyl)ergolin-I obecného vzorce I, kde R značí hydroxyskupinu, převede reakcí s methansulfochloridem nebo s p-toluensulfochloridem na odpovídající methansulfonyloxy-, resp. p-toluensulfonyloxysloučeninu obecného vzorce I, kde na místo substituentu R je methan-

2

sulfonyloxy-, resp. p-toluensulfonyloxyskupinu a takto získané sloučeniny reakcí s kyanidem alkalického kovu v dimethylsulfoxidu nebo v dimethylformamidu poskytnou látku obecného vzorce I, kde R značí kyanskupinu.

Použitý D-6-methyl-8β-(2-hydroxyethyl)ergolin-I jsme již dříve popsali, jeho způsob přípravy je předmětem čs. vynálezu č. 165 619. Příprava látky obecného vzorce I, kde R značí kyanskupinu je uvedena v US patentu č. 3 985 752. Podle jmenovaného US patentu se látka připravuje reakcí D-6-methyl-8β-brommethylelrgolinu-I nebo odpovídající 8β-chlormethyl- nebo 8β-jodmethyl- nebo 8β-methansulfonyloxymethylsloučeniny s acetonitrilem za přítomnosti butyllithia v bezvodém tetrahydrofuranu při -60 °C. Jak vyplývá ze srovnání obou postupů, je postup podle našeho vynálezu podstatně méně náročný, jak z hlediska použitých činidel, rozpouštědel i reakčních podmínek. Podle našeho vynálezu se z D-6-methyl-8β-(2-methansulfonyloxyethyl)ergolinu-I získá chromatograficky čistý produkt ve výtěžku téměř kvantitativním (až 98 % teoretického množství) na rozdíl od postupu podle výše uvedeného US patentu, podle něhož se získá olejovitý produkt, který je nutno čistit chromatografií na sloupci florisilu.

Bližší údaje o způsobu přípravy D-6-methyl-8β-(2-kyanethyl)ergolinu-I obecného vzorce I, kde R značí kyanskupinu a mezi-produktů jeho přípravy vyplývají z příkladů provedení.

Příklad 1

D-6-Methyl-8β-(2-methansulfonyloxyethyl)-ergolin-I

K suspensi 2,7 g (0,01 mol) D-6-methyl-8β-(2-hydroxyethyl)ergolinu-I v 70 ml pyridinu se za míchání přikape směs 2,02 ml (0,026 mol) methansulfochloridu a 60 ml pyridinu při 20 °C a v atmosféře dusíku. Po 1 hodině se reakční směs vlije do 500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a roztok zředí dalšími 2000 ml vody. Krystalisace vyloučeného produktu se dokončí stáním v lednici při +5 °C přes noc. Vyloučený produkt se odsaje a promyje vodou; výtěžek 2,76 g (80 %), t. t. 140 až 142 °C. Produkt překrystalisovaný z ethanolu má t. t. 144 až 146 °C, $[\alpha]_D^{20} -89,9^\circ$ (c 0,5, pyridin).

Příklad 2

D-6-Methyl-8β-2-(p-toluensulfonyloxyethyl)-ergolin-I

Směs 2,7 g (0,01 mol) D-6-methyl-8β-(2-

-hydroxyethyl)ergolinu-I, 135 ml pyridinu a 9 g (0,47 mol) p-toluensulfochloridu se míchá 4 hodiny při 20 °C v atmosféře dusíku. Po 24 hodinách stání při teplotě místnosti se směs vlije do 45 ml vody, alkalisuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zředí 1800 ml vody. Krystalisace se dokončí stáním v lednici při +5 °C přes noc. Vyloučený produkt se odsaje a promyje vodou; výtěžek 2,95 g (70 %), t. t. 125 až 130 °C. Produkt překrystalisovaný z methanolu má t. t. 129 až 130 °C, $[\alpha]_D^{20} -48,4^\circ$ (c 0,15, pyridin).

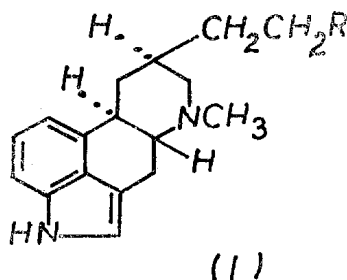
Příklad 3

D-6-Methyl-8β-(2-kyanethyl)ergolin-I

Směs 3,48 g (0,01 mol) D-6-methyl-8β-(2-methansulfonyloxyethyl)ergolinu-I, 3 g (0,16 mol) kyanidu sodného v 50 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá 2,5 hodiny na silikonové lázni na 130 °C, za míchání v atmosféře dusíku. Reakční směs se po ochlazení vlije do 140 ml vody. Krystalisace produktu se dokončí stáním v lednici při +5 °C přes noc. Vyloučený produkt se odsaje a promyje vodou; výtěžek 2,73 g (98 %), t. t. 219 až 220 °C. Produkt překrystalisovaný z ethanolu má t. t. 221 až 223 °C, $[\alpha]_D^{20} -97,3^\circ$ (c 0,5, pyridin).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy D-6-methyl-8β-(2-kyanethyl)ergolinu-I obecného vzorce I



kde R značí kyanskupinu, vyznačující se tím, že se D-6-methyl-8β-(2-hydroxyethyl)ergolin-I odpovídající obecnému vzorci I, kde na místě substituentu R je hydroxyskupina, nejprve převádí reakcí s methansulfochloridem nebo s p-toluensulfochloridem na methansulfonyloxy- nebo p-toluensulfonyloxysloučeninu odpovídající obecnému vzorci I, kde na místě substituentu R je methansulfonyloxy- nebo p-toluensulfonyloxy-skupina, a ta se nechá reagovat s kyanidem alkalického kovu, v prostředí netečného rozpouštědla, například dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu.