



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 28 10 87
(21) (PV 7732-87.H)

(40) Zveřejněno 15 07 88

(45) Vydáno 15 06 89

262200
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 457/12

(75)

Autor vynálezu

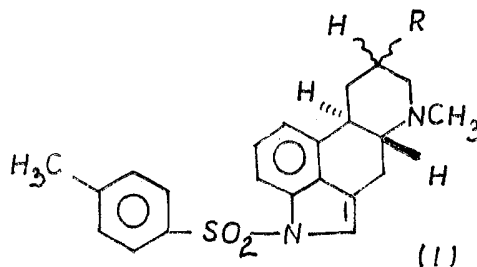
TAIMR JAN ing., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) 1-tosylderiváty ergolinu a způsob jejich výroby

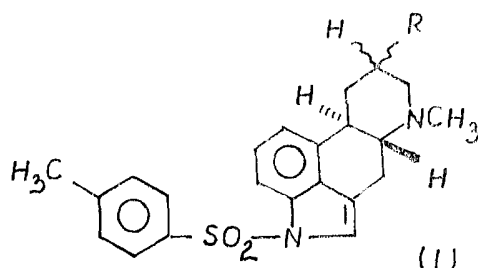
1

1-tosylderiváty ergolinu obecného vzorce I, ve kterém R značí diethylaminoureidovou skupinu s konfigurací 8α , tj. 8S, nebo kyanomethylovou skupinu s konfigurací 8β , tj. 8R, a způsob jejich výroby deprotonací 1H-prekursoru účinkem silné báze a reakcí vzniklé soli s tosylchloridem.

2



Vynález se týká 1-tosylderivátů ergolinu obecného vzorce I



ve kterém

R značí diethylaminoureidovou skupinu
 $[-NHCON(C_2H_5)_2]$

s konfigurací 8α (tj. 8S) nebo kyanmethyl-
 ovou skupinu $(-CH_2CN)$ s konfigurací 8β
 (tj. 8R)
 a způsob jejich výroby.

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

1-tosylderiváty 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 β (konfigurace 5R), skupina, vázaná na C(8) má ve shodě s obecným vzorcem (I) polohu α či β a vodíkový atom na C(10) má polohu α (konfigurace 10R).

Podle vynálezu se deriváty ergolinu obecného vzorce I dají vyrábět tím způsobem, že se vychází 1-H derivát ergolinu v nepolárním či polárním aprotickém rozpouštědle deprotonuje dostatečně silnou bází a na vzniklou sůl se působí tosylchloridem (p-toluen-sulfochloridem).

Reakce se výhodně provádí tak, že se vychází ergolinový prekursor v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan či dimethylsulfoxid uvede při teplotě -15°C až $+50^\circ\text{C}$ do styku s práškovým hydroxidem draselným, hydridem sodným, amidem sodným či dialkylamidem lithným (jako je diisopropylamid lithný) za míchání, s výhodou pod atmosférou inertního plynu, jako je dusík či argen, přičemž molární poměr deprotonační činidlo/substrát činí 1 až 10 a po deprotonaci, trvající 10 minut až 4 hodiny se přidá přebytek tosylchloridu (přičemž molární po-

měr tosylchlorid/substrát činí 1,01 až 10). Po reakci, trvající 30 minut až 20 hodin a prováděné při teplotách 0°C až při refluxu použitého rozpouštědla se reakční směs zpracuje postupy obvyklými v chemii derivátů ergolinu, například 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 bezbarvé, dobře krystalizující látky, mírně bazického charakteru, poskytující adiční soli se silnými kyselinami.

Způsob výroby 1-tosylderivátů ergolinu obecného vzorce I je blíže objasněn v následujících příkladech, které však rozsah vynálezu nijak neomezuje. 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.

Příklad 1

5 β ,10 α -8 β -kyanmethyl-6-methyl-1-tosylergolin

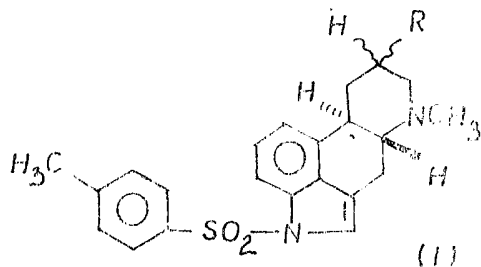
Do suspenze 795 mg (3 mmolů) 5 β ,10 α -8 β -kyanmethyl-6-methylergolinu v 90 ml abs. tetrahydrofuranu se za míchání pod dusíkem přidá 840 mg (15 mmolů) práškového hydroxidu draselného a směs se míchá 30 minut. Pak se přidá 1320 mg (6,9 mmolů) tosylchloridu, směs se 15 minut míchá a pak 7 hodin mírně refluxuje. Pak se po ochlazení nalije do 200 ml vody, okyselené 0,5 ml kys. octové a produkt se extrahuje 4 $\times$ 50 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se vysuší bezv. síranem sodným a odpaří. Získaný odparek se krystalizuje z acetonu. Získá se tak 960 mg (76% teorie) produktu, t. t. 214°C stupňů Celsia až $215,5^\circ\text{C}$; specifická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = -33,13^\circ$ ($c = 0,2$, chloroform).

Příklad 2

Stejným postupem jako v příkladu 1, ale za použití 680 mg (2 mmolů) terguridu, 560 miligramů (10 mmolů) práškového hydroxidu draselného a 880 mg (4,6 mmolů) tosylchloridu v 15 ml abs. 1,2-dimethoxyethanu se po zpracování a chromatografickém čištění (chromatografie na silikagelu, eluce směsí chloroform — 1% ethanolu — 0,1% etriethylaminu) získá po krystalizaci odparku sjednocených kvalitativně shodných frakcí z etheru 680 ml (69% teorie) N-(5 β ,10 α -6-methyl-1-tosylergolin-8 α -yl)-N',N'-diethylmočoviny, t. t. 108°C až 110°C ; specifická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ ($c = 0,2$, pyridín).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 1-tosylderiváty ergolinu obecného vzorce I



ve kterém

R značí diethylaminoureidovou skupinu s konfigurací 8α nebo kyanmethylovou skupinu s konfigurací 8β .

2. Způsob výroby 1-tosylderivátů ergolinu obecného vzorce I, ve kterém má R shora uvedený význam, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se příslušný 1-H ergolinový precursor deprotonuje silnou bází v nepolárním či polárním aprotickém rozpouštědle a vzniklá sůl se uvede do styku s tosylchloridem.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se k deprotonaci užije molárního poměru deprotonační činidla/substrát 1,0 až 10 a molárního poměru tosylchlorid/substrát 1,01 až 10.