



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217941

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/12

(22) Přihlášeno 29 07 81
(21) (PV 5775-81)

(40) Zveřejněno 28 05 82

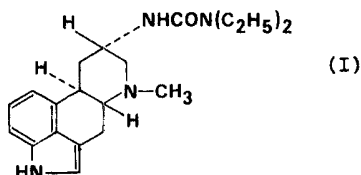
(45) Vydáno 15 12 84

(75)
Autor vynálezu

ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
ZIKÁN VIKTOR ing. CSc., PRAHA

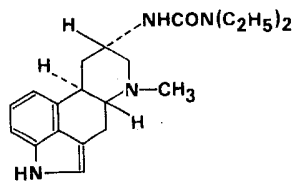
(54) Způsob výroby 1-(D-6-methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny

Vynález se týká nového způsobu výroby významně prolaktininhibičně účinné 1-(D-6-methyl-8 α -ergolinyl)-3,3-diethylmočoviny vzorce I



spočívající v kondenzaci D-6-methyl-8 α -aminoergolinu s diethylkarbamoylchloridem v přítomnosti báze.

Předmětem vynálezu je nový ekonomicky výhodný způsob výroby 1-(D-6-metyl-8alfa-ergolinyl)-3,3-dietylmočoviny vzorce I



(I)

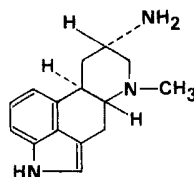
a jejího hydrogenmaleinanu.

Substituovaná močovina vzorce I vykazuje u živočichů významný inhibiční účinek na sekreci prolaktinu a růstového hormonu a stimulační účinek na sekreci gonadotropinů; její toxicita je ve srovnání s klinicky používanou 1-(D-6-metyl-9,10-didehydro-8alfa-ergolinyl)-3,3-dietylmočovinou (lisuridem) podstatně nižší. Terapeuticky lze močovinu vzorce I používat všude tam, kde je žádoucí snížit sekreci prolaktinu nebo růstového hormonu, anebo zvýšit sekreci gonadotropinů, například v humánní terapii k zástavě poporodní laktace, při léčení galaktorhei, amenorhoie, některých ženských sterilit, akromegalie, hypofyzárních nádorů, rakoviny prsu, hypertrofie prostaty, Parkinsonovy nemoci a dalších onemocnění, nebo ve veterinární terapii k zástavě laktace a vyvolávání říje u hospodářských zvířat.

Sloučenina vzorce I a některé způsoby její výroby jsou známé. Podle československého autorského osvědčení číslo 152 153 ji lze vyrábět katalytickou hydrogenací lisuridu v přítomnosti Raneyova niklu jako katalyzátoru; nevýhodou tohoto způsobu je, že současně s látkou vzorce I vzniká příslušný 8beta-isomer a získaná směs isomerů se musí dělit sloupcovou chromatografií.

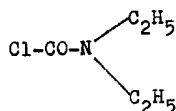
Podle jiného postupu se redukce dvojnás vazby lisuridu v poloze 9,10 provádí alkalickými kovy v prostředí kapalného amoniaku a v přítomnosti arylaminů; při tomto způsobu nevzniká příslušný 8beta-isomer, ale práce v kapalném amoniaku je z technologického hlediska velmi náročná. Posléze, podle československého autorského osvědčení číslo 156 178, se močovina vzorce I dá vyrábět z azidu kyseliny D-9,10-dihydroisolysergové-I přes příslušný isokyanát; nevýhodou uvedeného způsobu je současný vznik dalších balastních látek, které se musí odstraňovat sloupcovou chromatografií. Autoři vynálezu nyní našli, že se močovina vzorce I dá ve vysokém výtěžku a dobré čistotě připravovat z dobře přístupného D-6-metyl-8alfa-aminoergolinu.

Podle vynálezu se 1-(D-6-metyl-8alfa-ergolinyl)-3,3-dietylmočovina shora uvedeného vzorce I dá vyrábět tím způsobem, že se D-6-metyl-8alfa-aminoergolin vzorce II



(II)

uvěde do reakce s N,N-dietylkarbamoylchloridem vzorce III



(III)

v prostředí inertního rozpouštědla a v přítomnosti báze k vázání vznikajícího chlorovodíku, a získaná báze vzorce I se popřípadě převede na vhodnou adiční sůl s organickou nebo anorganickou kyselinou, výhodně s kyselinou maleinovou.

Jako inertního rozpouštědla lze při shora uvedené reakci používat aromatických uhlovodíků, například benzenu, toluenu nebo xylenu, chlorovaných uhlovodíků, například metylenchloridu, chloroformu nebo 1,1,2,2-tetrachloreтанu, nebo dipolárních aprotických rozpouštědel, jako dimethylformamidu nebo dimetylsulfoxidu.

K vázání chlorovodíku lze používat buď anorganických bází, jako uhličitánů a hydrogenuhličitánů alkalických kovů, nebo organických bází, výhodně terciárních aminů, jako pyridinu nebo triethylaminu.

Reakce se dá provádět v rozmezí teplot od -10 do $+100$ °C, podle povahy použitého rozpouštědla, s výhodou v atmosféře inertního plynu, jako dusíku.

Žádaný produkt lze z reakční směsi izolovat běžnými způsoby, například sloupcovou chromatografií a/nebo krystalizací.

Výchozí D-6-metyl-8alfa-aminoergolin vzorce III lze připravit známým postupem z hydrazinu kyseliny D-dihydroisolysergové-I (viz A. Hofmann, Helv. Chim. Acta 30, 44 /1946/).

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplynou z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuují.

P ř í k l a d 1

Hydrogenmaleinam 1-(D-6-metyl-8alfa-ergolinyl)-3,3-dietylmočoviny

K roztoku 2,41 g (10 mmol) D-6-metyl-8alfa-aminoergolinu ve 12 ml dimethylformamidu se přidá 1,11 g (11 mmol) triethylaminu a pak se za míchání a chlazení, při teplotě 0 až $+4$ °C, přikape 1,49 g (11 mmol) N,N-dietylkarbamoylchloridu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při uvedené teplotě, pak se nechá stát přes noc při teplotě místnosti a nalije se do 60 ml ledové vody. Vodná směs se zalkalizuje amoniakem na pH asi 7,5, vyloučená látka se odfiltruje a surový produkt (2,9 g, výtěžek 85 %) se překrystalizuje z etanolu. Získá se močovina vzorce I o t. t. 202 až 204 °C a optické rotaci $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c = 0,45$, pyridin). Hydrogenmaleinam báze I se připraví z ekvimolárního množství obou složek v etanolu; t. t. 190 až 191 °C (za rozkladu).

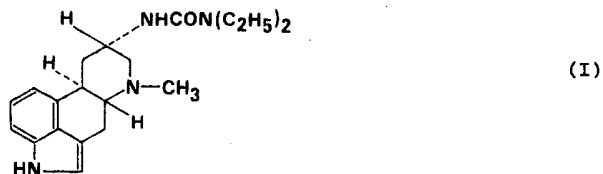
P ř í k l a d 2

1-(D-6-Metyl-8alfa-ergolinyl)-3,3-dietylmočovina

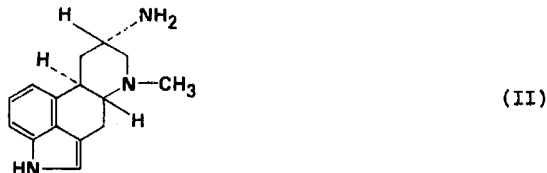
K mírně vroucímu roztoku 0,48 g (2 mmol) D-6-metyl-8alfa-aminoergolinu v 50 ml benzenu se, v atmosféře dusíku, přidá roztok 0,22 g (2,2 mmol) triethylaminu v 5 ml benzenu a pak se přikape roztok 0,30 g (2,2 mmol) N,N-dietylkarbamoylchloridu v 5 ml benzenu. Reakční směs se zahřívá 2 h k varu pod zpětným chladičem, pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se vyjme do směsi chloroformu s benzenem (2:1) a roztok se chromatografuje na krátkém sloupci silikagelu, za použití stejné směsi rozpouštědel jako elučního činidla. Ze spojených frakcí obsahujících žádaný produkt se rozpouštědla oddestilují za sníženého tlaku a odparek (0,27 g) se překrystalizuje z etanolu. Získá se v nadpisu uvedená látka o stejných fyzikálně-chemických konstantách jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-(D-6-metyl-8alfa-ergolinyl)-3,3-dietylmočoviny vzorce I



a jejího hydrogenmaleinanu, vyznačující se tím, že se D-6-metyl-8alfa-aminoergolin vzorce II



uvede do reakce s N,N-dietylkarbamoylchloridem vzorce III



v prostředí inertního rozpouštědla a v přítomnosti báze k vázání vznikajícího chlorovodíku, a získaná močovina vzorce I se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou maleinovou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako inertního rozpouštědla použije aromatických uhlovodíků, jako benzenu, toluenu nebo xylenu, chlorovaných uhlovodíků, jako metylenchloridu, chloroformu nebo 1,1,2,2-tetrachlorethanu, anebo dipolárních aprotických rozpouštědel, jako dimetylformamidu nebo dimetylsulfoxidu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako báze k vázání chlorovodíku použije anorganické báze, jako uhličitanů nebo hydrogenuhličitanů alkalických kovů, nebo organické báze, výhodně terciárního aminu, jako pyridinu nebo triethylaminu.