



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209615

(11) (B1)

/22/ Přihlášeno 01 08 79
/21/ /PV 5317-79/

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/14
C 07 D 457/02

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 15 02 83

(75)

Autor vynálezu

BENEŠ JAN ing. CSc. a SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., PRAHA

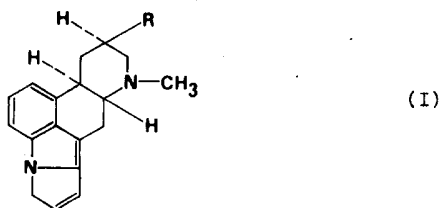
(54) 1,2-anelované deriváty 6-methylergolinu-I

Vynález se týká nových 1,2-anelovaných derivátů 6-methylergolinu-I, substituovaných v poloze 8 skupinami volenými ze třídy sestávající z methylskupiny, chlor-methylskupiny, methoxykarbonylskupiny a kyanmethylskupiny, jakož i farmaceuticky přijatelných solí s organickými i anorganickými kyselinami.

Vynález se dále týká nového způsobu výroby 1,2-anelovaných derivátů 6-methylergolinu, spočívajícího v tom, že se 2-formylsubstituované deriváty 6-methylergolinu-I uvedou do reakce s basí a vinyltrifenyfosfonium bromidem v prostředí inertního rozpouštědla.

Shora uvedené sloučeniny mají negativně chronotropní a negativně inotropní účinek při biologickém zkoušení.

Vynález se týká nových 1,2-anelovaných derivátů 6-methylergolinu-I obecného vzorce I

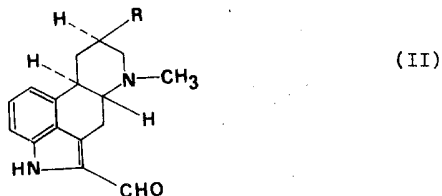


kde R značí methylskupinu, chlormethylskupinu, methoxykarbonylskupinu nebo kyanmethylskupinu, jakož i farmaceuticky přijatelných solí s organickými i anorganickými kyselinami.

Vynález se dále týká způsobu výroby látek obecného vzorce I, kde R značí alkylskupinu, halogenmethylskupinu, alkoxykarbonylskupinu nebo kyanmethylskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazaly při biologickém hodnocení na zvířatech negativně inotropní a negativně chronotropní účinek a jsou potencionálně použitelné jako chemoterapeutika.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R má výše uvedený význam, se připraví tím způsobem, že se do reakce uvede sloučenina obecného vzorce II.



kde R má stejný význam jako v obecném vzorci I, basické činidlo (1 až 5 molekvivalentů), například elkoxid alkalického kovu, s výhodou terc.butoxid draselný, amid alkalického kovu, s výhodou diisopropylamid lithný nebo hydrid alkalického kovu, s výhodou hydrid sodný a vinyltrifenylfosfoniová sůl (1 až 5 molekvivalentů), s výhodou vinyltrifenylfosfonium bromid v roztoku inertního rozpouštědla, s výhodou v tetrahydrofuranu, při teplotě od -30 °C do 40 °C, s výhodou při 0 °C.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I o výše uvedeném významu R podle vynálezu je podrobněji popsán v následujících příkladech provedení, které však nijak neomezuji rozsah vynálezu.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

8-methoxykarbonyl-6-methyl-14H-pyrrolo(1,2-a)ergolin-I

K suspenzi 0,312 g (13 mmol) hydridu sodného v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se pod ochrannou atmosférou argonu během dvou minut přidá roztok 3,13 g (10 mmol) 2-formyl-8-methoxykarbonyl-6-methylergolinu-I v 50 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dalších deset minut, poté se ochladí na 0 °C a najednou se přidá 4,79 g (13 mmol) vinyltrifenylfosfonium bromidu, míchá se při této teplotě pět minut a reakce se ukončí přidáním 5 ml koncentrované kyseliny octové. Reakční směs se odpaří do sucha za vakua vodní vývěvy, odparek se přelije nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se chloroformem. Chloroformový výtřep se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se za vakua

vodní vývěvy a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu v soustavě chloroform + 2 % methanolu. Krystalizací z octanu ethylnatého se obdrží produkt o teplotě tání 207 až 210 °C a specifické otáčivosti $(\alpha)_D^{20} = -113,4^\circ$ ($c = 0,5$; pyridin).

P ř í k l a d 2

8-chlormethyl-6 methyl-14H-pyrrolo(1,2-a)ergolin-I

K suspenzi 3 g (10 mmol) 2-formyl-8-chlormethyl-6-methylergolinu-I v 40 ml suchého tetrahydrofuranu pod ochrannou atmosférou argonu se za míchání přidá v jediné dávce 1,68 g (15 mmol) terc.butoxidu draselného a po pěti minutách míchání při teplotě místnosti se reakční směs ochladí na 0 °C. Najednou se přidá 4,79 g (13 mmol) vinyltrifenylfosfonium bromidu, míchá se při této teplotě pět minut a poté se přidá 5 ml koncentrované kyseliny octové. Rozpouštědlo se odpaří za vakua vodní vývěvy, odparek se přelije roztokem uhličitanu sodného (2 N) a vytřepe 3x 50 ml chloroformu. Výtřepek se vysuší síranem hořečnatým, odpaří ve vakuu vodní vývěvy do sucha a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu v soustavě chloroform + 3 % methanolu. Krystalizací z octanu ethylnatého se obdrží produkt o teplotě tání 199 až 202 °C, $(\alpha)_D^{20} = -91,6^\circ$ ($c = 0,5$; pyridin).

P ř í k l a d 3

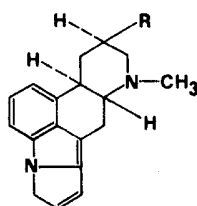
8-kyanmethyl-6-methyl-14H-pyrrolo(1,2-a)ergolin

K suspenzi 2,93 g (10 mmol) 2-formyl-8-kyanmethyl-6-methylergolinu-I v 40 ml suchého tetrahydrofuranu pod ochrannou atmosférou dusíku se při teplotě místnosti v jedné dávce přidá 0,26 g (1,1 mmol) hydridu sodného a reakční směs se při této teplotě míchá pět minut. Po ochlazení na -5 °C se přidá najednou 4,06 g (11 mmol) vinyltrifenylfosfonium bromidu, míchá se deset minut, přikape se 5 ml nasyceného vodního roztoku chloridu amonného a tetrahydrofuran se odpaří za vakua vodní vývěvy. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu v soustavě chloroform + 3 % methanolu a po krystalizaci ze směsi ethanol/chloroform se obdrží produkt o teplotě tání 224 až 228 °C, $(\alpha)_D^{20} = -108,8^\circ$ ($c = 0,5$; pyridin).

Analogicky se připraví 6,8-dimethyl-14H-pyrrolo(1,2-a)ergolin-I, t.t. 168 až 171 °C (z octanu ethylnatého)

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

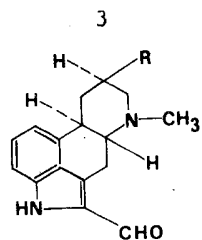
- 1,2-anelované deriváty 6-methylergolinu-I, obecného vzorce I,



(I)

kde R značí methylskupinu, chlormethylskupinu, methoxykarbonylskupinu nebo kyanmethylskupinu, jakož i farmaceuticky přijatelné soli s organickými i anorganickými kyselinami.

2. Způsob výroby látek obecného vzorce I podle bodu 1 vyznačující se tím, že se do reakce uvede sloučenina obecného vzorce II,



kde R má shora uvedený význam, basické činidlo, s výhodou terc.butoxid draselný nebo hydrid sodný, vinyltrifenylfosfoniová sůl, s výhodou vinyltrifenylfosfonium bromid, v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou v tetrahydrofuranu, při teplotě od -30°C do 40°C , s výhodou při 0°C .