



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

201303
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/00

(22) Přihlášeno 04 01 78
(21) (PV 99-78)

(40) Zveřejněno 29 02 80

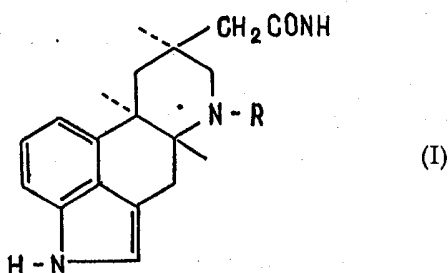
(45) Vydáno 15 04 82

(75)
Autor vynálezu

BERAN MILOŠ RNDr. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., SEMONSKÝ MIROSLAV doc. dr. ing. DrSc., ŘEŽÁBEK KAREL MUDr. CSc., SEDA MIROSLAV CSc., AUŠKOVÁ MARIA ing. CSc., PRAHA, STUHLÍK JOSEF ing., HRABÝNĚ, KRAJÍČEK ALOIS PhMr. a SPÁCIL JIŘÍ PhMr., OPAVA

(54) Způsob přípravy 6-substituovaných derivátů D-8-ergolin-I-ylacetamidu

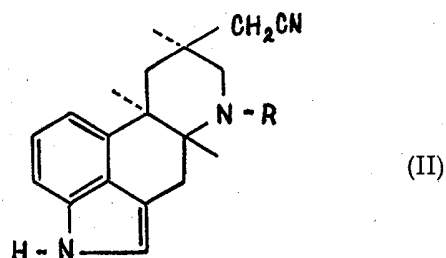
Vynález se týká způsobu přípravy 6-substituovaných derivátů D-8-ergolin-I-ylacetamidu obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, allyl-, propargyl- nebo benzylskupinu.

Látky uvedeného obecného vzorce jsou známé; působí výraznou inhibici sekrece adenohipofyzárního prolaktinu u pokusných zvířat, což se v cílových efektech projevuje například antilaktačním a antinidačním účinkem; vykazují rovněž gonadotropinestimulační účinek. Mohutnost zmíněných účinků řadí tyto látky mezi tč. nejúčinnější inhibitory sekrece adenohipofyzárního prolaktinu (čs. patentový spis č. 143 170; čs. autorské osvědčení č. 195 905).

Podle známých postupů se 6-substituční deriváty D-8-ergolin-I-ylacetamidu obecného vzorce I připravovaly z kyanmethylergolinu obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I buď tak, že se nitrilová skupina převáděla přes odpovídající kyselinu a ester kyseliny na hydrazid, který se podrobil redukční deaminaci, popřípadě tak, že se hydrazid převedl na azid kyseliny, který kondenzací s koncentrovaným roztokem amoniaku poskytl žádaný produkt. Uvedené způsoby představují vícestupňovou syntézu, která je pracovně i časově náročná a která je spojena s poměrně nízkými výtěžky žádaných konečných produktů.

Nyní bylo zjištěno, že technologický postup výroby látek obecného vzorce I lze významně zkrátit na jeden stupeň, ve kterém se přímo převádí nitrilová skupina na skupinu amidickou. Princip nového způsobu, který je předmětem tohoto vynálezu, spočívá v tom, že se nechá reagovat kyanmethylergolin obecného vzorce II, ve kterém R značí totéž co

ve vzorci I, s kvartérní amoniovou nebo fosfoniovouází, použitou v množství 2 až 20 molekulivalentů, s výhodou s tetraethylamoniumhydroxidem nebo benzyltrifenylfosfoniumhydroxidem v prostředí vodné pyridinové báze, s výhodou v prostředí vodného pyridinu, například v koncentraci 10 až 80 % obj., při teplotách od teploty místnosti až k teplotě bodu varu reakční směsi.

Účelně se používá kvartérní amoniové nebo fosfoniové báze připravené v reakční směsi v příslušné kvartérní soli alkalizací, zejména působením hydroxidu alkalického kovu. Z technologických i ekonomických důvodů je výhodné používat z dostupného výběru kvartérních amoniových solí například tetraethylamoniumbromid a z fosfoniových solí například benzyltrifenylfosfoniumchlorid.

Reakční směsi po proběhnutí hydrolýzy se zpracovávají obvyklým způsobem; například po zředění vodou se reakční produkt vyjme do chloroformu a chloroformový extrakt se zahustí ke krystalizaci nebo se použije přímo ke chromatografickému dělení na sloupci vhodného adsorbentu, popřípadě se odpaří do sucha a odparek se přečistí sloupcovou chromatografií z vhodné směsi rozpouštědel.

Látky obecného vzorce I lze rovněž připravovat působením kvartérních amoniových nebo fosfoniovýchází ve dvoufázovém prostředí, ve kterém tyto báze představují katalyzátory fázového přenosu. Organická fáze se vytvoří směsí pyridinu s 10 až 50 % obj. rozpouštědla nemísitelného s vodou a druhou fází je voda. Touto reakcí však vzniká vedle požadovaných amidů rovněž větší množství produktů jejich hydrolýzy, tj. kyselin, vedle menšího množství doprovodných látek. Sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat přímo z látek obecného vzorce II rovněž jinými metodami, běžnými v organické syntéze pro syntézu amidů z nitridů, jako například působením vodné alkoholické roztoku hydroxidu sodného nebo draselného v přítomnosti peroxidu vodíku, dále působením 100 % kyseliny mravenčí v autoklávu, působením kyseliny polyfosforečné za zvýšené teploty nebo za užití ionexů v OH-cyklu. Tyto postupy jsou však z hlediska výtěžnosti a čistoty konečného produktu méně výhodné.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou známy. Ty deriváty, u kterých v obecném vzorci II R značí methylskupinu, se výhodně připravují například podle čs. patentového spisu č. 132 156; látky s R = alkyl a 2 až 4 atomy uhlíku podle čs. autorského osvědčení č. 188 414 a látky s R = allyl-, propargyl- nebo benzylskupina podle čs. autorského osvědčení č. 194 523.

Způsob podle vynálezu je ve srovnání se známými postupy z hlediska hospodárnosti, výtěžků i technologické náročnosti podstatně výhodnější a představuje významný technicko-ekonomický přínos, při zachování požadované kvality produktů.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z příkladů provedení, které tento

způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji. Uvedené hodnoty teplot jsou vyjádřeny ve stupních Celsia, body tání látek byly stanoveny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Hodnoty specifických rotací se vztahují na látky prosté rozpouštědel.

Příklady provedení

Příklad 1

D-6-Methyl-8-ergolin-I-ylacetamid

K roztoku 5,3 g (20 mmol) D-6-methyl-8-kyanmethylegolinu-I ve 260 ml pyridinu se přidá 50 g (275 mmol) tetraethylamoniumbromidu a roztok 15,4 g (275 mmol) hydroxidu draselného ve 130 ml vody a heterogenní reakční směs se refluxuje v dusíkové atmosféře po dobu 7 hodin. Po ochlazení se reakční směs zředí 200 ml vody a vytřepe se 500 ml chloroformu a chloroformový extrakt se odpaří do sucha. Odparek se rozpustí ve směsi benzenu s 10 % methanolu a chromatograficky se dělí na sloupci silikagelu. Spojením jednotných frakcí a jejich krystalisací se získá produkt o teplotě tání 236°; $[\alpha]_D^{20} -84,4^\circ$ ($c = 0,6$; pyridin).

Příklad 2

D-6-Propyl-8-ergolin-I-ylacetamid

K roztoku 5,86 g (20 mmol) D-6-propyl-8-kyanmethylegolinu-I v 260 ml pyridinu se přidá 58 g (275 mmol) tetraethylamoniumbromidu a roztok 15,4 g (275 mmol) hydroxidu draselného ve 130 ml vody a reakce se provede za podmínek uvedených v příkladu 1. Po zředění reakční směsi vodou a vyjmutí do chloroformu se chloroformový extrakt přímo nanese na sloupec silikagelu a chromatografuje se za užití téhož rozpouštědla za účelem odstranění barviv a doprovodných látek. Požadovaný produkt se potom vymyje ze sloupce za užití soustavy chloroformu s 20 % ethanolu. Spojením jednotných frakcí a krystalizací se získá látka o teplotě tání 261 až 262°; $[\alpha]_D^{20} -66,7^\circ$ ($c = 0,1$; pyridin).

Stejným postupem byly připraveny:

D-6-Ethyl-8-ergolin-I-ylacetamid: teplota tání 263 až 265° (benzen-methanol);

$[\alpha]_D^{20} -86,2^\circ$ ($c = 0,23$; pyridin).

D-6-Butyl-8-ergolin-I-ylacetamid: teplota tání 218 až 220° (ethanol);

$[\alpha]_D^{20} -66,4^\circ$ ($c = 0,1$; pyridin).

D-6-Benzyl-8-ergolin-I-ylacetamid: teplota tání 215 až 217° (benzen-ethanol);

$[\alpha]_D^{20} -85,5^\circ$ ($c = 0,33$; pyridin).

D-6-Isopropyl-8-ergolin-I-ylacetamid: teplota tání 279 až 281° (pyridin-ethanol-voda);

$[\alpha]_D^{20} -82,3^\circ$ ($c = 0,17$; pyridin).

D-6-Propargyl-8-ergolin-I-ylacetamid: teplota tání 293 až 294° (pyridin-ethanol);

$[\alpha]_D^{20} -93,1^\circ$ ($c = 0,22$; pyridin).

Příklad 3

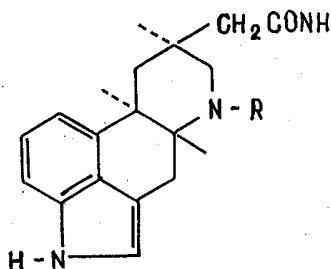
D-6-Allyl-8-ergolin-I-ylacetamid

K roztoku 5,8 g (20 mmol) D-6-allyl-8-kyanmethylegolinu-I ve 260 ml pyridinu se přidá 56,9 g (150 mmol) benzyltrifenylfosfoniumchloridu a roztok 15,4 g (275 mmol)

hydroxidu draselného ve 130 ml vody a reakce se provede stejným způsobem jako v příkladu 1. Reakční směs po naředění 200 ml vody se vytřepe 2×500 ml chloroformu. Ochlazením odděleného chloroformového a vodního výtřepku na 5° se vyloučí v obou fázích krystalická látka, chromatograficky jednotná, která po překrystalisování ze směsi pyridinethanol-voda (1:1:1) poskytla žádaný produkt o teplotě tání 284 až 286°; $[\alpha]_D^{20} -90,5^\circ$ ($c = 0,20$; pyridin).

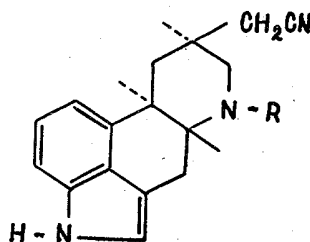
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 6-substituovaných derivátů D-8-ergolin-I-ylacetamidu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, allyl-, propargyl- nebo benzylskupinu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat kyanmethylegolin obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, s kvartérní amoniovou nebo fosfoniovou bází, použitou v množství 2 až 20 molekvivalentů, s výhodou s tetraethylamoniumhydroxidem nebo benzyltrifenylfosfoniumhydroxidem, v prostředí vodné pyridinové báze, s výhodou v prostředí vodného pyridinu, například v koncentraci 10 až 80 % obj., při teplotách od teploty místnosti až k teplotě bodu varu reakční směsi.