



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232301

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 19 06 80
(21) (PV 4348-80)

(40) Zveřejněno 14 05 84

(45) Vydáno 15 07 86

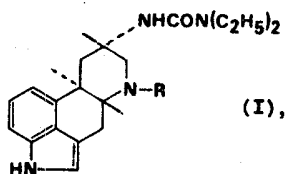
(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/12

(75)
Autor vynálezu

KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., VLČKOVÁ DRAHUŠE,
ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., PRAHA

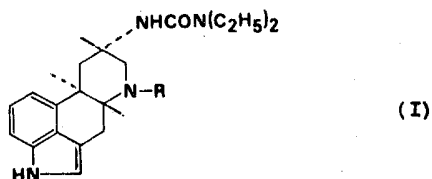
(54) Způsob výroby 6-substituovaných N-/(5R, 8S,
10R)-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovin

Vynález se týká způsobu výroby 6-substitu-
ovaných N-/(5R, 8S, 10R)-8-ergolinyl/-N',N'-
diethylmočovin obecného vzorce I



ve kterém R značí alkylový zbytek se 2 až
4 atomy uhlíku nebo allylskupinu. Způsob
výroby spočívá v demethylaci N-/(5R, 8S, 10R)-
6-methyl-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny
působením bromkyanu, v redukčním odštěpení
kyan skupiny ze vzniklého 6-kyanderivátu
a v alkylaci 6-norderivátu vhodnými alkyl-,
resp. allylhalogenidy. Redukční odštěpení
nitrilové skupiny se provádí hydrogenolyticky
nebo redukční dekyanizací za užití systému
dreslík-hexamethylfosfortriamid.

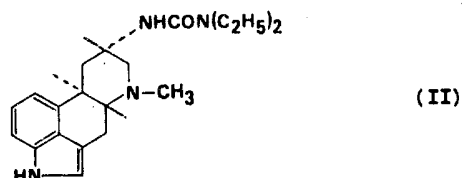
Vynález se týká způsobu výroby 6-substituovaných N-/(5R,8S,10R)-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce I,



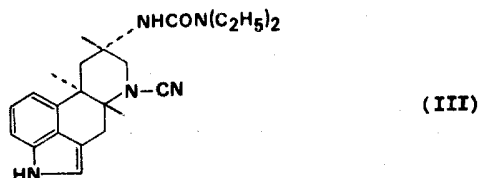
ve kterém R značí alkylový zbytek s 2 až 4 atomy uhlíku nebo allylovou skupinu látek, které vykazují velmi výrazný inhibiční účinek na sekreci adenohypofyzárního prolaktinu.

Tyto látky, které jsou známy, lze připravovat obecným postupem užívaným pro přípravu substituovaných močoviny, spočívajícím v převedení příslušného hydrazidu kyseliny přes azid v isokyanát, který v posledním stupni reaguje s diethyleminem. Východí hydrazidy D-6-nor-6-substituovaných-9,10-dihydroisolysergových-I kyselin je možné připravit například podle čs. autorského osvědčení č. 206 142. Zmíněné postupy jsou však značně pracné a nevýhodné pro přípravu látek ve větších množstvích.

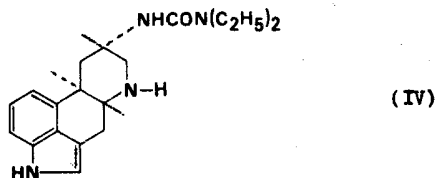
Bylo nalezeno, že látky obecného vzorce I lze snadno a ekonomicky výhodně připravovat způsobem podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se N-/(5R,8S,10R)-6-methyl-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina vzorce II



nejprve demethyluje reakcí s bromkyanem, získaná N-/(5R,8S,10R)-6-kyan-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina vzorce III



se redukčně dekyanizuje na N-/(5R,8S,10R)-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovinu vzorce IV,



která se alkyluje sloučeninami obecného vzorce V,



ve kterém R je totéž co ve vzorci I a X je atom chloru, bromu nebo jodu nebo zbytek estero-vě vázané kyseliny sírové nebo sulfonové.

Při provedení způsobu podle vynálezu se v prvním stupni demethylace látky vzorce II provádí nejlépe působením 1 až 3 molekvivalentů bromkyanu, s výhodou 2 molekvivalentů, v prostředí netečného rozpouštědla, například chlorovaného uhlovodíku s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou dichlormethanu, za teplot od 15 až 25 °C až k teplotě varu reakční směsi. Jsou rovněž použitelná i jiná rozpouštědla, například chloroform, dichlorethan nebo tetrachlorethan. Po ukončení reakce se reakční směs vyextrahuje vodným roztokem organické nebo anorganické kyseliny, výhodně roztokem kyseliny vinné nebo chlorovodíkové, oddělená organická fáze se odpaří do sucha a získaná surová látka vzorce III se přečistí sloupcovou chromatografií a krystalizací.

Redukční dekyanizace sloučeniny vzorce III se nejlépe provádí hydrogenolýzou v prostředí netečného organického rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu, v přítomnosti Raneyova niklu jako katalyzátoru, při teplotě 15 až 25 °C. Další vhodnou alternativu představuje působení sodíku nebo draslíku v prostředí hexamethylfosfortriamidu, při teplotách od 0 °C do 50 °C. Další možností je redukce zinkem v kyselině octové nebo alkalickými kovy v polárním prostředí.

Získaná látka vzorce IV má základní vlastnosti a lze ji dobře izolovat ve formě solí; čistá látka se získá buď chromatografií na vhodném adsorbentu, například na silikagelu, nebo krystalizací.

Alkylaci sloučeniny vzorce IV na sloučeninu vzorce I lze provádět působením 1 až 5 molekvivalentů sloučeniny obecného vzorce V v prostředí netečného organického rozpouštědla, s výhodou v dimethylformamidu, v přítomnosti látky vážící odštěpovanou kyselinu, s výhodou uhličitanu draselného nebo triethylaminu. Jako alkylační činidla, tj. sloučeniny obecného vzorce V, jsou vhodné zejména alkylbromidy, alkyljodidy a allylbromid. Jako prostředí jsou použitelné též dimethylsulfoxid nebo hexamethylfosfortriamid. Reakční teplota se může pohybovat od teploty 15 až 25 °C až do teploty varu reakční směsi. Získané surové produkty obecného vzorce I se čistí krystalizací nebo sloupcovou chromatografií na vhodném adsorbentu.

Výchozí látka vzorce II je známá; je popsána včetně způsobu výroby v čs. autorských osvědčeních č. 152 153 a 156 178. Meziprodukty vzorce III a IV jsou nové látky, avšak bez významné účinnosti.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji. Údaje teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia a hodnoty specifických rotací se vztahují na látky prosté krystalového rozpouštědla.

P ř í k l a d 1

N-/(5R,8S,10R)-6-kyan-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina

K roztoku 6,8 g (0,02 mol) N-/(5R,8S,10R)-6-methyl-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny v 500 ml dichlormethanu se přidá 4,25 g (0,04 mol) bromkyanu a reakční směs se ponechá stát při teplotě místnosti po dobu 3 dnů. Rostok se promyje stejným objemem 1% kyseliny vinné, organická vrstva se po vysušení sírenem sodným zahustí do sucha a surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu ze užití chloroformu jako elučního činidla. Spojením jednotných čelních frekcí a jejich krystalizací ze směsi chloroformu s ethanolem (1 : 1) se získá látka o t. t. 278 až 280°; $[\alpha]_D^{20} + 50$ (c = 0,075, pyridin).

P ř í k l a d 2

N-/(5R,8S,10R)-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina

a) Hydrogenolytický postup

K roztoku 3,51 g (0,01 mol) N-/(5R,8S,10R)-6-kyan-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny v 30 ml dimethylformamidu se přidá 1,0 g Raneyova niklu a reakční směs se beztlakově hydrogenuje při teplotě 20 až 25° po dobu 24 hodin. Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát odpaří do sucha, odparek se rozpustí v 60 ml směsi methylenchloridu s methanolem (5 : 1) a vzniklý roztok se vyextrahuje opakovaně 20 ml 2N kyseliny vinné; vodné podíly se spojí a sraženina vyloučená po alkalizaci amoniakem se vyjme do směsi chloroformu s 10 % ethanolu. Po zahuštění organických podílů se surový produkt přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za užití směsi chloroformu s 10 % ethanolu. Spojené jednotné frakce se po zahuštění překrystalizují z ethanolu a získá se látka o t. t. 114 až 116°; $[\alpha]_D^{20} = +67,4^\circ$ (c = 0,5, pyridín).

b) Redukční dekyanizace

K roztoku 3,51 g (0,01 mol) N-/(5R,8S,10R)-6-kyan-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny ve 100 ml bezvodého hexamethylfosfortriamidu se pod dusíkovou atmosférou vnese po částech 3,9 g (0,1 mol) draslíku a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Po nalití reakční směsi do vody se vyloučená sraženina odfiltruje, promyje vodou a po vysušení překrystalizuje z ethanolu. Získá se látka o t. t. 114 až 116°; $[\alpha]_D^{20} = +67,4^\circ$ (c = 0,5, pyridín).

P ř í k l a d 3

N-/(5R,8S,10R)-6-ethyl-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina

K roztoku 0,33 g (1 mmol) N-/(5R,8S,10R)-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny v 10 ml dimethylformamidu se přidá 0,83 g (6 mmol) bezvodého uhlíčitěnanu draselného a 0,32 g (3 mmol) ethylbromidu a reakční směs se zahřívá za míchání na teplotu 60 °C po dobu 4 hodin. Po odpaření těkavých složek ve vakuu vodní vývěvy se surový produkt rozmíchá ve vodě a vyloučená sraženina se po odfiltrování, promytí a vysušení přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, za užití chloroformu jako elučního činidla. Spojené jednotné frakce se překrystalizují z ethanolu a získá se látka o t. t. 197 až 198°; $[\alpha]_D^{20} = +24,9^\circ$ (c = 0,25, pyridín).

Analogickým postupem byly připraveny rovněž:

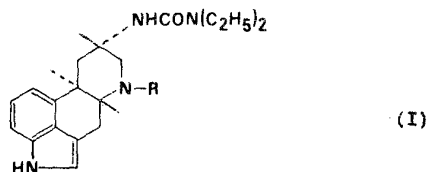
N-/(5R,8S,10R)-6-propyl-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina, t. t. 100 až 105° (methanol), $[\alpha]_D^{20} = +35,2^\circ$ (c = 0,25, pyridín);

N-/(5R,8S,10R)-6-butyl-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina, t. t. 95 až 98° (ethanol), $[\alpha]_D^{20} = +37,4^\circ$ (c = 0,25, pyridín);

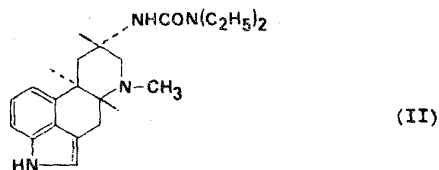
N-/(5R,8S,10R)-6-allyl-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina, t. t. 155 až 158° (ethanol), $[\alpha]_D^{20} = +23,8^\circ$ (c = 0,25, pyridín).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

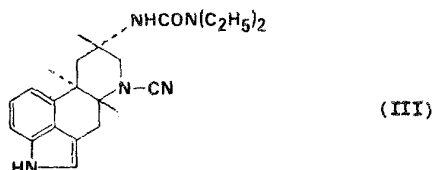
1. Způsob výroby 6-substituovaných N-/(5R,8S,10R)-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny obecného vzorce I,



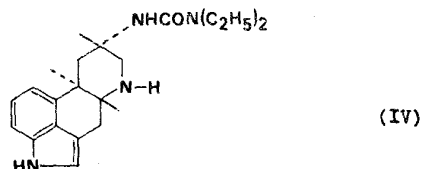
ve kterém R značí alkylový zbytek s 2 až 4 atomy uhlíku nebo allylovou skupinu, vyznačující se tím, že se N-/(5R,8S,10R)-6-methyl-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovina vzorce II



demethyluje reakcí s bromkysnem za vzniku N-/(5R,8S,10R)-6-kyan-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny vzorce III,



která se redukčně dekyanizuje na N-/(5R,8S,10R)-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočovinu vzorce IV,



která se alkyluje sloučeninami obecného vzorce V,



ve kterém R je totéž co ve vzorci I a X je atom chloru, bromu nebo jodu nebo zbytek estero-
vě vázané kyseliny sírové nebo sulfonové.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se demethylace látky vzorce II provádí působením 1 až 3 molekulvalentů bromkysanu, s výhodou 2 molekulvalentů, v prostředí netečného rozpouštědla, například chlorovaného uhlovodíku s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou dichlormethanu, za teplot od 15 až 25° až k teplotě varu reakční směsi.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukční dekyanizace sloučeniny vzorce III provádí hydrogenolýzou v prostředí netečného organického rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu, v přítomnosti Reneyova niklu jako katalyzátoru, při teplotě 15 až 25 °C.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukční dekyanizace sloučeniny vzorce III provádí působením sodíku nebo draslíku, v prostředí hexamethylfosfortriemidu, při teplotách od 0 °C do 50 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se alkylace sloučeniny vzorce IV na sloučeninu vzorce I provádí působením 1 až 5 molekulvalentů sloučeniny obecného vzorce V, v prostředí netečného organického rozpouštědla, s výhodou v dimethylformamidu, v přítomnosti látky vážící odštěpovanou kyselinu, s výhodou uhličitanu draselného.