



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232303

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/12

(22) Přihlášeno 03 12 80
(21) (PV 8432-80)

(40) Zveřejněno 14 05 84

(45) Vydáno 15 07 86

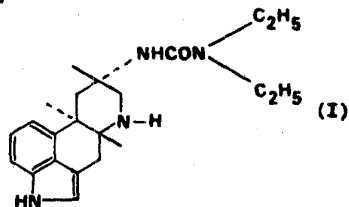
(75)

Autor vynálezu

KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., VLČKOVÁ DRAHUŠE, PRAHA

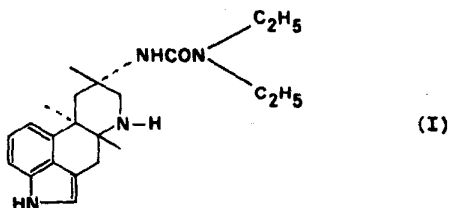
(54) Způsob výroby N-[(5R,8S,10R)-8-ergolinyl]-N',N'-diethylmočoviny

Vynález se týká způsobu výroby N-[(5R,8S,10R)-8-ergolinyl]-N',N'-diethylmočoviny vzorce I.



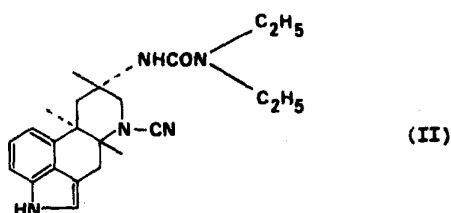
Způsob výroby spočívá v hydrolytickém oddělení nitrilové skupiny v N-[(5R,8S,10R)-6-kysn-8-ergolinyl]-N',N'-diethylmočoviny působením vodně alkoholického roztoku alkalických hydroxidů za zvýšené teploty.

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



která je meziproduktem v syntéze biologicky aktivních derivátů ergolinu s inhibičním účinkem na sekreci adenohypofyzárního prolaktinu.

Látka vzorce I je látka známá a lze ji připravit podle čs. autorského osvědčení č. 232301 z látky vzorce II



redukčním odštěpením nitrilové skupiny v poloze 6. Jako redukční postup lze použít hydrogenolýzu v prostředí netečného rozpouštědla v přítomnosti Raneyova niklu, působení zinku v kyselině octové nebo působení alkalických kovů v polárním prostředí. Další vhodnou alternativou je působení sodíku nebo draslíku v prostředí hexamethylfosfortriamidu. Uvedené postupy však mají některé nevýhodné vlastnosti: při hydrogenolýze vzniká směs produktů, kterou je nutno dělit, redukce zinkem v kyselině octové vede k nestandardnímu průběhu reakce, v důsledku chemické modifikace močovinové funkce v poloze 8, redukční dekyanizace alkalickými kovy v hexamethylfosfortriamidu vyžaduje práci s absolutně bezvodým prostředím a s ekonomicky nákladnou látkou, jejíž regenerace vyžaduje další energeticky náročný postup.

Na rozdíl od čs. autorského osvědčení č. 232 301 bylo nalezeno, že látku vzorce I lze snadno a ekonomicky výhodně vyrábět způsobem podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se N-/(5R,8S,10R)-6-kyan-8-ergoliny/-N',N'-diethylmočovina vzorce II hydrolyzuje působením hydroxidů alkalických kovů s výhodou hydroxidu sodného nebo draselného, ve hmotnostní koncentraci 10 až 40 %, v prostředí vodného alkoholu nebo glykolu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, v objemové koncentraci 20 až 80 %, při teplotě 60 až 120 °C, s výhodou při teplotě varu reakční směsi.

Vhodné prostředí představuje vodný ethanol a jako hydroxid alkalického kovu se pro uvedený typ hydrolyzy nejlépe hodí hydroxid draselný. Použití vyšší koncentrace hydroxidu alkalického kovu není z praktických důvodů potřebné a nepřináší žádné zvláštní výhody.

Průběh odštěpení nitrilové skupiny v látce II, vedoucí k látce vzorce I, působením výše zmíněného prostředí, spočívá ve vytvoření nestabilního 6-karboxyderivátu, dekarboxylujícího vlivem zvýšené teploty.

Surová reakční směs se po proběhnutí reakce zpracovává postupem obvyklým pro takovýto typ reakcí; například se zahustí oddestilováním alkoholu za atmosférického nebo sníženého tlaku, destilační zbytek se rozmíchá v přebytku vody a vyloučená látka se odsaje a po promytí vodou přečistí krystalizací z vhodného rozpouštědla.

Výchozí látkou vzorce II je látka popsaná, včetně způsobu výroby, v čs. autorském osvědčení č. 232 301.

Blížeí podrobnosti způsobu výroby podle vynálezu vyplývají z následujícího příkladu provedení, který však rozsah vynálezu nijak neomezuje. Údaje teplot jsou uvedeny ve stupních Celsia a hodnota specifické rotace se vztahuje na látku prostou krystalového rozpouštědla.

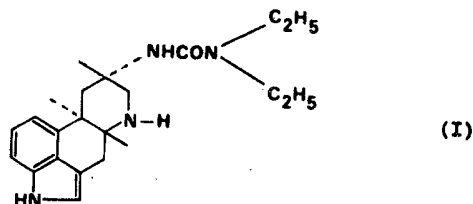
Příklad

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

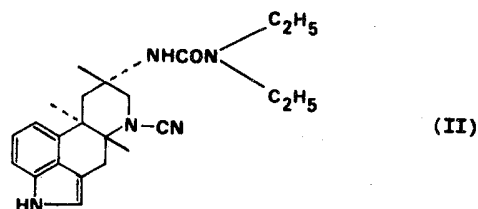
Roztok 3,51 g (0,01 mol) N-/(5R,8S,10R)-kvan-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny ve směsi obsahující 35 ml vody, 35 ml ethanolu a 2 g hydroxidu draselného se refluxuje 6 hodin, načež se reakční směs zahustí na objem cca 15 ml oddestilováním ethanolu a rozmíchá se ve 250 ml vody. Vyloučená pevná látka se odsaje, promyje vodou a překrystalizuje z ethanolu. Získá se látka o t. t. 114 až 116 °C; $[\alpha]_D^{20} = + 67,4^\circ$ (C = 0,5, pyridín).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby N-/(5R,8S,10R)-8-ergolinyl/-N',N'-diethylmočoviny vzorce I,



vysnaučující se tím, že se N-/(5R,8S,10R)-6-kyanergolinyl/-N',N'-diethylmočovina vzorce II



hydrolyzuje působením hydroxidů alkalických kovů, s výhodou hydroxidu sodného nebo draselného, ve hmotnostní koncentraci 10 až 40 %, v prostředí vodného alkoholu nebo glykolu s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku, v objemové koncentraci 20 až 80 %, při teplotě 60 až 120 °C, s výhodou při teplotě varu reakční směsi.