



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 219

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/02

(22) Přihlášeno 24 03 78
(21) PV 1908-78

(40) Zveřejněno 30 04 80

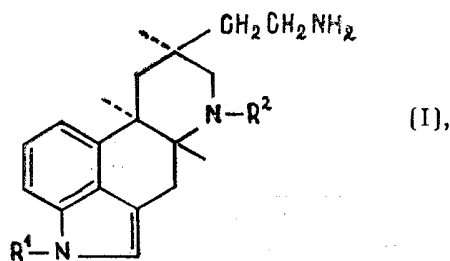
(45) Vydané 30 06 82

(75)
Autor vynálezu SEMOVSKÝ Miroslav, doc., Dr., Ing., DrSc., Praha

{54} Způsob výroby 8-β aminoethylergolinů-I

1

Vynález se týká způsobu výroby 8-β-aminoethylergolinů-I obecného vzorce I



ve kterém R¹ značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a R² značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou jednak samy látkami s hypotensivním, prolaktininhibičním a protizánětlivým účinkem (viz československé autorské osvědčení číslo 171 480) — a jednak jsou důležitými meziprodukty pro výrobu dalších farmakologicky účinných sloučenin, například význačně prolaktininhibičně a gonadotropin-stimulačně účinného D-6-methyl-8-(β-isopropylaminoethyl)ergolinu-I, kterého se dá používat k regulování pohlavních cyklů hospodářských zvířat (viz československé autorské osvědčení číslo 177 530).

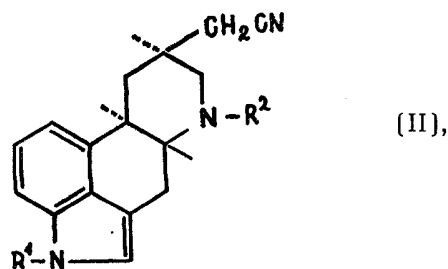
Podle výše uvedeného československého autorského osvědčení číslo 171 480 se dají D-6-methyl-8-β-aminoethylergolin-I a jeho

2

1-methylderivát vyrábět katalytickou hydrogenací příslušných 8-kyanmethylethylergolinů-I vodíkem při tlaku 0,2 až 10 MPa a při teplotě 20 až 120 °C, výhodně při tlaku 5,5 až 6,5 MPa a teplotě 55 až 60 °C, v přítomnosti Raneyova niklu.

Autoři vynálezu nyní neočekávaně našli, že hydrogenace 8-kyanmethylethylergolinů-I na 8-β-aminoethylergoliny-I obecného vzorce I probíhá hladce a ve velmi dobrých výťažcích již za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti, přičemž se žádaný produkt získává ve vysoké čistotě. Uvedený způsob hydrogenace představuje ve srovnání se známým postupem významné zjednodušení a tím ekonomisaci přípravy látek obecného vzorce I, neboť je šetrnější k citlivým ergolinovým derivátům a nevyžaduje nákladného tlakového hydrogenačního autoklávu.

Podle vynálezu se D-8-β-aminoethylergoliny-I obecného vzorce I dají vyrábět tím způsobem, že se D-8-kyanmethylethylergoliny-I obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, katalyticky hydrogenují vodíkem v prostředí indiferentního rozpouštědla za atmosférického tlaku při teplotě 10 až 40 °C, výhodně při teplotě místnosti, v přítomnosti katalysátoru.

Vhodným prostředím pro katalytickou hydrogenaci jest například methanol, ethanol nebo dioxan, a jejich směsi s vodou, výhodně v přítomnosti 20 až 120 mol amoniaku na 1 mol kyanderivátu obecného vzorce II.

Jako katalysátoru lze při hydrogenaci použít platiny, paladia buď samotného nebo na vhodném nosiči, jako na aktivním uhlí nebo na síranu barnatém, Raneyova niklu a podobných; zvláště výhodným jest Raneyův nikl, připravený působením 20% roztoku hydroxidu sodného na slitinu hliníku se 40 až 50 % niklu při teplotě nepřevyšující 20 °C.

Výhodně se katalytická hydrogenace sloučenin obecného vzorce II provádí v 80% vodném methanolu obsahujícím asi 20 mol amoniaku na 1 mol výchozího kyanderivátu, při atmosférickém tlaku a teplotě místnosti, v přítomnosti Raneyova niklu, za intenzivního třepání směsi. Doba hydrogenace je závislá na množství a aktivitě katalysátoru; použije-li se v případě Raneyova niklu připraveného výše uvedeným způsobem asi stejného hmotnostního množství katalysátoru jako je hmot. množství výchozího kyanderivátu, je doba hydrogenace asi 6 až 10 hodin.

D-8- β -Aminoethylergoliny-I obecného vzorce I se dají z reakční směsi po skončení hydrogenace izolovat obvyklými způsoby, například odfiltrováním katalysátoru a oddestilováním rozpouštědla, popřípadě rozpouštědel. Surové aminolátky, které jsou dostatečně čisté pro většinu použití, se dají čistit například přesrážením amoniakem z vodného roztoku vhodné soli, například hydrogen vianu nebo hydrogen maleinanu, nebo krystalisací, nebo převedením na sůl, například bishydrogenmaleinan.

Způsob výroby 8- β -aminoethylergolinů obecného vzorce I je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuje. Tep-

loty tání sloučenin jsou stanoveny na Koflerově bloku a jsou uvedeny, stejně jako ostatní údaje teplot, ve °C. Udané hodnoty specifických rotací se vztahují na látky prostě rozpouštědla.

Příklady provedení

Příklad 1

D-6-Methyl-8- β -aminoethylergolin-I

K suspensi 25,0 g D-6-methyl-8-kyanmethylethylergolinu-I ve směsi 600 ml methanolu se 150 ml koncentrovaného vodného amoniaku se přidá asi 30 ml Raneyova niklu (usazené vodné suspence) a směs se hydrogenuje za třepání v hydrogenační aparatuře, při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku, až do skončení spotřeby vodíku (asi 10 hodin). Katalysátor se odfiltruje, promyje 90% vodným methanolem a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získá se 25,6 g bezbarvého produktu obsahujícího 7,3 % krystalového rozpouštědla (výtěžek 94 % teorie). Po přečištění surového produktu jeho rozpouštěním ve vodném (700 ml) roztoku kyseliny maleinové (26 g) a uvolněním base amoniakem se získá čistý D-6-methyl-8- β -aminoethylergolin-I o t. t. 175 až 176° a $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$ ($c = 0,5$, 90% vodný ethanol).

Bishydrogenmaleinan base, připravený smícháním 1 ekvivalentu aminolátky se 2,2 ekvivalenty kyseliny maleinové v ethanolu, má t. t. 162 až 163° a $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ ($c = 0,5$, voda).

Příklad 2

Stejným způsobem jako v příkladu 1, ale za použití D-1,6-dimethyl-8-kyanmethylethylergolinu-I, popřípadě D-6-n-propyl-8-kyanmethylethylergolinu-I, místo D-6-methyl-8-kyanmethylethylergolinu-I se připraví:

D-1,6-dimethyl-8- β -aminoethylergolin-I, t. t. 101 až 103°, $[\alpha]_D^{20} = -83^\circ$ ($c = 0,5$, 90% vodný ethanol); bishydrogenmaleinan base t. t. 150 až 152° (z ethanolu), $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ ($c = 0,5$, voda); D-6-n-propyl-8- β -aminoethylergolin-I, amorfnní látka, $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$ ($c = 0,5$, 90% vodný ethanol).

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č 202 219

/51/ Int. Cl.³ C 07 D 457/02

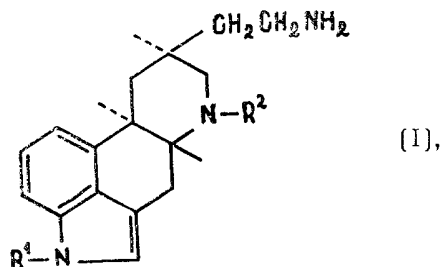
V popisu vynálezu k autorskému osvědčení č . 202 219
nebylo vytištěno jméno prvního autora a chybně uvedeno jméno
druhého autora.

Správně: Černý Antonín RNDr.,CSc.,
Femonský Miroslav doc., dr., ing., DrSc., Praha

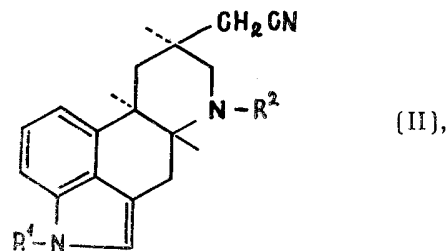
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 8-β-aminoethylergolinů-I obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se D-8-kyanmethylergoliny-I obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, katalyticky hydrogenují vodíkem v přítomnosti indiferentního rozpouštědla za atmosférického tlaku při teplotě 10 až 40° C, výhodně při teplotě místnosti, v přítomnosti katalysátoru.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako indiferentního rozpouštědla použije methanolu, ethanolu, dioxanu nebo jejich směsí s vodou, výhodně v přítomnosti 20 až 120 mol amoniaku na 1 mol kyanderivátu obecného vzorce II.