



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204 606

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 26 03 79
(21) PV 1988-79

(51) Int.Cl.³ C 07 D 457/02

(40) Zveřejněno 31 07 80
(45) Vydáno 01 06 83

(75)
Autor vynálezu

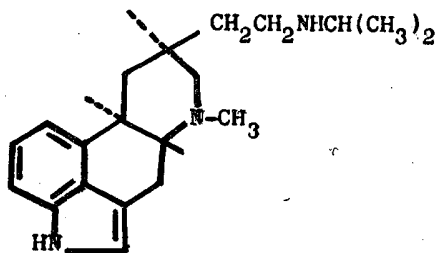
ČERNÝ ANTONÍN RNDr.CSc., SEMONSKÝ MIROSLAV doc.dr.ing.DrSc.,
ŘAŽÁBEK KAREL MUDr.CSc., AUŠKOVÁ MARIE ing.CSc., ŠEDA MIROSLAV CSc.,
PRAHA, SPÁCIL JIŘÍ PhMr., OPAVA, STUHLÍK JOSEF ing. HRABYNĚ,
KRAJÍČEK ALOIS PhMr., OPAVA, ŠEVČÍK BOHUMIL doc.MVDr. DrSc.,
a KRÁL JOSEF ing., POHOŘÍ-CHOTOUŇ.

(54)

Způsob výroby D-6-methyl-
8-(β -isopropylaminoethyl)ergolinu-I

1

Vynález se týká nového způsobu výroby D-6-methyl-8-(β -isopropylaminoethyl)ergolinu-I vzorce I

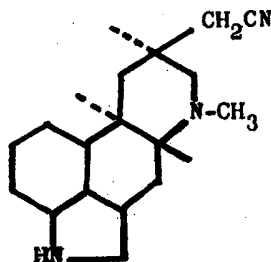


který má významné prolaktininhibiční a gonadotropinstimulační účinky. U pokusných zvířat se prolaktininhibiční účinky projevují na příklad účinkem antilaktačním a antinidačním, a stimulační účinek na sekreci gonadotropinů schopností látky vyvolat astris (viz čs. autorské osvědčení 177530. Prakticky se dá sloučeniny vzorce I využít jednak v humánní terapii, na příklad k zástavě laktace, k léčení počínající mastitidy, galaktorhoe, mastopathie, některých prekanceros a počátečních stadií karcinomu mléčné žlázy, popřípadě při některých typech amenorrhoe, a jednak se jí dá používat ve veterinární medicíně a při chovu hospodářských zvířat, na příklad k zástavě laktace, k léčení zánětů mléčné žlázy, k urychlení nástupu estrálních cyklů nebo ke zkrácení doby mezi porodem a následující koncepcí, a k synchronisaci říje.

Podle výše uvedeného čs. autorského osvědčení 177530 se dá sloučenina vzorce I vyrábět redukční alkylací D-6-methyl-8-(β -aminosthyl) ergolinu-I acetonem v přítomnosti vodíku a katalysátoru. Výchozí 8-(β -aminoethyl)ergolin je přístupný katalytickou hydrogenací D-6-methyl-8-kyamethylergolinu-I níže uvedeného vzorce II (viz čs. autorská osvědčení č. 171480 a PV 1908 - 78).

Autoři vynálezu nyní našli, že obě výše uvedené hydrogenační reakce, tj. redukci látky II na 8-(β -aminoethyl)ergolin a jeho redukční alkylaci na látku vzorce I, lze provádět v jednom stupni tím způsobem, že se sloučenina vzorce II hydrogenuje v přítomnosti acetonu; sloučenina vzorce I se při tom získává ve vysoké čistotě a velmi dobrém výtěžku. Uvedený způsob představuje ve srovnání se známým postupem významné zjednodušení a ekonomisaci výroby sloučeniny vzorce I, neboť hydrogenace se provádí za atmosférického tlaku a při teplotě místnosti a odpadá jedna manipulace s katalysátorem, odpařování rozpouštědla a eventuálně čištění meziprojektu.

Podle vynálezu se D-6-methyl-8(β -isopropylaminoethyl)-ergolin-I vzorce I dá vyrábět tím způsobem, že se D-6-methyl-8-kyanmethylelrgolin-I vzorce II



hydrogenuje vodíkem za přetlaku 0,5 - 5 kPa v přítomnosti minimálně 1 molekvivalentu acetonu, v prostředí inertního rozpouštědla, při teplotě 10 až 40 °C, výhodně při teplotě místnosti, v přítomnosti katalysátoru.

Vhodným prostředím pro katalytickou hydrogenaci jsou na příklad bezvodé nižší alifatické alkoholy, jako methanol, ethanol, propanol nebo isopropylalkohol, nebo ethery, jako dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo aceton. Přítomnost i malého množství vody se uplatňuje nepříznivě na průběh reakce, neboť potlačuje vznik intermediárně vznikající Schiffovy base 8- β -aminoethylsloučeniny s acetonem a tím zpomaluje průběh reakce a negativně ovlivňuje její kvantitativní průběh. Hydrogenaci lze provádět rovněž v přítomnosti bezvodého amoniaku, na příklad v prostředí asi 10%ního methanolickeho amoniaku, který potlačuje tvorbu vedlejších produktů při reakci.

Aceton, potřebný k redukční alkylaci intermediárně vznikajícího D-6-methyl-8-(β -aminoethyl)ergolinu-I, je účelné používat ve velkém přebytku, jednak aby se posunula reakční rovnováha ve prospěch vznikající Schiffovy base, a jednak proto, že za použitých reakčních podmínek dochází v malé míře rovněž k jeho hydrogenaci na isopropylalkohol; výhodně se používá 20 až 50 mol acetonu na 1 mol výchozího 8-kyanmethylelrgolátu vzorce II.

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

nepřevyšující 20 °C a zbavený vody dekantací s rozpouštědlem, ve kterém se provádí hydrogenace.

Doba hydrogenace je závislá na řadě faktorů, jako na použitém rozpouštědle, přebytku acetonu, teplotě, a na množství, druhu a aktivitě použitého katalysátoru. Tak na příklad: provádějí-li se hydrogenace v prostředí methanolu, v přítomnosti 30 molekvivalentů acetonu a za přítomnosti Raneyova niklu připraveného výše uvedeným způsobem, použitého asi ve stejném vahovém množství jako je vahové množství výchozího kyanoderivátu, je doba hydrogenace asi 16 až 24 hodin. Průběh hydrogenace se dá účelně sledovat vhodnými analytickými metodami, na příklad tenkovrstevnou chromatografií, neboť ze spotřeby vodíku nelze konec reakce ze zhora uvedených důvodů přesně určit.

D-6-Methyl-8-(β -isopropylaminoethyl)ergolin-I vzorce I se dá z reakční směsi po skončení hydrogenace izolovat obvyklými způsoby, na příklad odfiltrováním katalysátoru a oddestilováním rozpouštědel. Surový produkt se dá čistit na příklad jeho rozpuštěním ve vodném roztoku vhodné kyseliny, na příklad kyseliny maleinové nebo kyseliny vinné, a vytřepáním amoniakem uvolněné base do vhodného, s vodou nemísitelného rozpouštědla, na příklad chloroformu, nebo chromatografií produktu na krátkém sloupci vhodného adsorbentu, na příklad silikagelu nebo kysličníku hlinitého, za použití na příklad směsi chloroformu s ethanolem v poměru 9:1 k eluci látek, nebo převedením base na vhodnou adiční sůl s kyselinou, na příklad na bishydrogenmaleinan.

Výchozí D-6-methyl-8-kyanmethylegolin-I vzorce II lze připravit na příklad podle čs. patentového spisu 132 156.

Způsob výroby D-6-methyl-8-(β -isopropylaminoethyl)ergolinu-I vzorce I je blíže objasněn v následujícím příkladu provedení, který však rozsah vynálezu nijak neomezuje. Teploty 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 prosté rozpouštědel.

Příklad provedení

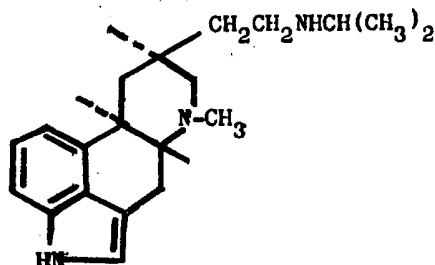
D-6-Methyl-8-(β -isopropylaminoethyl)ergolin-I (I)

K suspensi 13,27 g (0,05 mol) D-6-methyl-8-kyanmethylegolinu-I ve směsi 500 ml bezvodého methanolu se 110 ml (1,5 mol) acetonu se přidá 13,5 ml Raneyova niklu (usazená suspense v bezvodém methanolu) a směs hydrogenuje za intenzivního třepání, při 20 až 30°, za přetlaku 2 až 3 kPa vodíku, až do převedení veškerého 8-kyanmethylderivátu na látku I (asi 24 hodin); během hydrogenace přejde výchozí látka do roztoku. Průběh hydrogenace se sleduje tenkovrstevnou chromatografií odebíraných vzorků na reflexních silikagelových foliích Silufol UV₂₅₄ v soustavě chloroform - ethanol - triethylamin v poměru 80:20:5 (detekce p-dimethylaminobenzaldehydem a parami chlorovodíku). Po skončení hydrogenace se katalysátor odfiltruje, promyje methanolem a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získaný surový produkt (15,2 g) se chromatografuje na sloupci 60 g silikagelu, za použití směsi chloroformu s ethanolem v poměru 9:1 k eluci látek. Po spojení frakcí obsahujících žádanou látku a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku se získá D-6-methyl-8-(β -isopropylaminoethyl)ergolin-I (14,6 g, výtěžek 94 %) ve formě pěnovitého odparku o optické rotaci $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ (c = 0,5, pyridin).

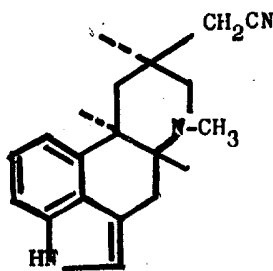
Bishydrogenmaleinan látky I, který vyloučí v prakticky kvantitativním výtěžku po přidání methanolického roztoku 2,2 molekvivalentů kyseliny maleinové k methanolickému roztoku 1 molekvivalentu base vzorce I, má po překrystalisování z ethanolu b.t. 169 až 172° a $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ (c = 0,5, voda).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby D-6-methyl-8- (β -isopropylaminoethyl)-ergolinu-I vzorce I



vyznačující se tím, že se D-6-methyl-8-kyanmethylelrgolin-I vzorce II



hydrogenuje za přetlaku 0,5 až 5 kPa vodíku v přítomnosti minimálně 1 molekvivalentu acetonu, v prostředí inertního rozpouštědla, při teplotě 10 až 40 °C, výhodně při teplotě místnosti, v přítomnosti katalysátoru.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije 20 až 50 mol acetonu na 1 mol 8-kyanmethylderivátu vzorce II.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako inertního rozpouštědla použije bezvodého nižšího alifatického alkoholu, na příklad methanolu, propanolu nebo isopropylalkoholu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako katalysátoru použije Raneyova niklu.

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 204 606

Int. Cl.³ C 07 D 457/02

V popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 204 606 je chybné
jméno třetího autora vynálezu.

Místo :ŘAŽÁBEK Karel MUDr., CSc.,

Správně:ŘEŽÁBEK Karel MUDr., CSc.,

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY