



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262283

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 457/12

(22) Přihlášeno 28 10 87

(21) PV 7735-87.N

(40) Zveřejněno 15 07 88

(45) Vydáno 15 06 89

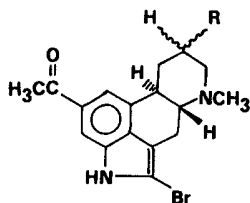
(75)

Autor vynálezu

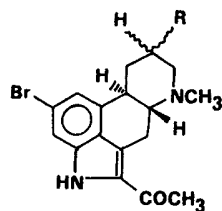
TAIMR JAN ing., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc.,
VALCHÁŘ MARTIN RNDr. CSc., PRAHA

(54) 13-Acetyl-2-brom- a 2-acetyl-13-bromderiváty ergolinu a způsob jejich výroby

13-acetyl-2-brom- a 2-acetyl-13-brom-deriváty ergolinu obecných vzorců I a II, kde R značí diethylaminoureidovou skupinu s konfigurací 8-alfa, tj. 8S, nebo methoxy-karbonylovou skupinu s konfigurací 8-beta a způsob jejich přípravy Friedel-Craftsovou acetylací 2-brom-13-H-prekursorů acetylchloridem za katalýzy Lewisovými kyselinami. Připravené sloučeniny jsou použitelné jako léčiva.

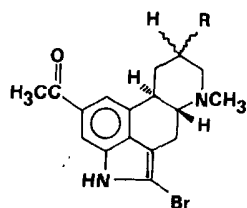


(I)

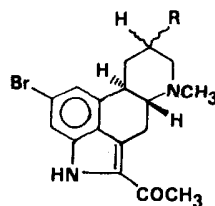


(II)

Vynález se týká 13-acetyl-2-bromderivátů ergolinu obecného vzorce I a 2-acetyl-13-bromderivátů ergolinu obecného vzorce II



(I)



(II)

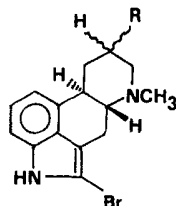
ve kterém

R značí diethylaminoureidovou skupinu ($-\text{NHCON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) s konfigurací 8-alfa (tj. 8S) nebo methoxykarbonylovou skupinu (COOCH_3) s konfigurací 8-beta (tj. 8R) a způsobu jejich výroby.

Sloučeniny obecného vzorce I a II vykazují in vitro významné účinky na afl_1 -adrenergní receptory, projevující se výraznou inhibicí vazby afl_1 -receptor- ^3H -prazosin.

Deriváty ergolinu obecného vzorce I a II mají v molekule tři chirální centra, asymetrické uhlíky v polohách 5, 8 a 10, přičemž vodíkový atom na C(5) má polohu beta (konfigurace 5R), skupina, vázaná na C(8) má ve shodě s obecnými vzorci I a II polohu alfa či beta a vodíkový atom na C(10) má polohu alfa (konfigurace 10R).

Podle vynálezu se dají 13-acetyl-2-brom- a 2-acetyl-13-bromderiváty ergolinu obecného vzorce I, resp. II připravit ze známých 2-brom-13-H-derivátů ergolinu obecného vzorce III,



(III)

ve kterém má R shora uvedený význam, Friedel-Craftsovou acetylací těchto prekursorů acetylchloridem za katalýzy Lewisovými kyselinami.

Reakce se výhodně provádí tak, že se k roztoku substrátu v nepolárním rozpouštědle, s výhodou v absolutním 1,2-dichlorethanu přidá nadbytek katalyzátoru, Lewisovy kyseliny, např. chloridu či bromidu hlinitého, chloridu titaničitého či chloridu cínčitého, za míchání a výhodně pod inertní atmosférou, např. pod dusíkem či pod argonem. Poměr katalyzátor/substrát přitom činí 3,0 až 10,0. Po době, potřebné ke vzniku komplexu, 5 až 15 minutách, se k reakční směsi přidá acetylchlorid v molárním poměru acetylchlorid/substrát 1,0 až 5,0.

Také je možno postupovat tak, že se ke směsi substrátu a acetylchloridu v rozpouštědle přidá katalyzátor, za zachování shora uvedených poměrů.

Získaná reakční směs se pak míchá po dobu, danou povahou substrátu, katalyzátoru a reakční teplotou (která se může podle povahy substrátu a katalyzátoru pohybovat v rozmezí od -15°C do $+80^\circ\text{C}$), většinou 30 minut až 5 hodin.

Pak se reakční směs rozloží vodou, popř. obsahující přísávek alkalií, např. koncentrovaného vodného amoniaku, nebo nasyceným roztokem sloučeniny, tvořící s katalyzátorem v alkalickém prostředí rozpustné komplexy, např. vlnanem sodnoamonným s přísávkem alkálie, nebo kyselinou, např. kyselinou chlorovodíkovou a nakonec zpracuje postupy, obvyklými v chemii derivátů ergolinu, např. nalitím do vody, případně obsahující bazické látky, např. amoniak, odsáním a/nebo vytřepáním produktů do rozpouštědla, nemísící se s vodou, např. chloroformu či dichlormethanu a odpařením získaného extraktu. Získaný produkt se čistí chromatografií

a/nebo krystalizací ze vhodného rozpouštědla či ze směsi rozpouštědel, podobně se krystalizací či chromatografií dělí oba vznikající izomery, tj. 13-acetyl-2-bromderivát (obecného vzorce I) a 2-acetyl-13-bromderivát (obecného vzorce II).

Získané 13-acetyl-2-bromderiváty a 2-acetyl-13-bromderiváty ergolinu, obecných vzorců I a II jsou bezbarvé, vysokotající krystalické látky, slabě bázičné a tvořící soli se silnými anorganickými a organickými kyselinami. K farmaceutickým účelům lze využít ve vodě rozpustných solí s farmakologicky vhodnými kyselinami, např. kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, methan-sulfonovou, octovou, maleinovou, vinnou, citrónovou a podobnými.

Způsob výroby 13-acetyl-2-bromderivátu I a 2-acetyl-13-bromderivátů II ergolinu je blíže objasněn v následujících příkladech, které však rozsah vynálezu nijak neomezuji. Teploty tání produktů jsou stanoveny na Koflerově bloku a jsou udány ve °C.

Struktura látek byla potvrzena infračervenými, ultrafialovými a NMR spektry, složení elementární analýzou.

P ř í k l a d 1

K suspenzi 7,26 g (20 mmol) methyl 2-brom-9,10-dihydrolysergátu ve 200 ml abs. 1,2-di-chlormethanu se za prudkého míchání v atmosféře dusíku přidá 10 g (75 mmol) práškového bezvodého chloridu hlinitého. Černá reakční směs se míchá 5 minut, pak se přidá 3,1 ml (42 mmol) acetylchloridu a vzniklá reakční směs se míchá 30 minut, pak se rozloží přidávkem směsi 100 ml nas. roztoku vínanu sodno-amonného a 25 ml konc. vodného amoniaku, heterogenní směs se míchá 15 minut, pak se oddělí organická fáze a vodná se extrahuje 3x100 ml chloroformu. Spojené organické fáze se vysuší bezv. síranem sodným, odpaří a dělí chromatografií na silikagelu (eluent směs chloroformu, ethylacetátu a triethylaminu, 50:50:0,2, s rostoucím obsahem methanolu). Kvalitativně shodné frakce se spojí a získá se z nich po krystalizaci z ethylacetátu 5,1 g (63 %) methyl 13-acetyl-2-brom-9,10-dihydrolysergátu, t.t. 230 °C až 233 °C a 1,55 g (19 %) methyl 2-acetyl-13-brom-9,10-dihydrolysergátu, t.t. 208 °C až 215 °C.

P ř í k l a d 2

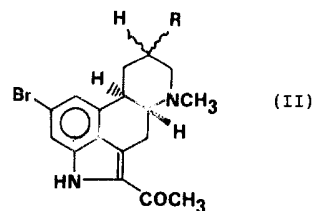
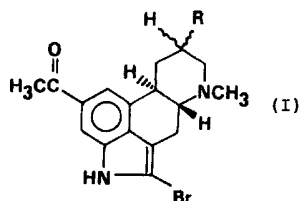
Postupem uvedeným v příkladu 1, ale za užití 840 mg (2 mmol) 2-bromterguridu, 1,32 g (10 mmol) bezv. chloridu hlinitého a 0,31 ml (4,2 mmol) acetylchloridu ve 20 ml abs. 1,2-dichlorethanu se po zpracování získá 340 mg (36,8 %) 13-acetyl-2-bromterguridu, t.t. 245 °C až 250 °C (za rozkladu) a 170 mg (18 %) 2-acetyl-13-bromterguridu, t.t. 210 °C až 214 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 3

K suspenzi 3,41 g (9,4 mmol) methyl 2-brom-9,10-dihydrolysergátu ve 100 ml abs. 1,2-dichlorethanu se přikape 2,1 ml (28,5 mmol) acetylchloridu a směs se 10 minut míchá pod dusíkem. Pak se přidá 5,1 g (38 mmol) bezv. chloridu hlinitého a míchá se ještě 1 hodinu. Pak se směs rozloží 50 ml nas. roztoku vínanu sodno-amonného a alkalizuje konc. vodným amoniakem na pH 7,5. Pak se směs zpracuje, jak je uvedeno výše. Získá se tak 1,92 g (52 %) methyl 13-acetyl-2-brom-9,10-dihydrolysergátu a 1,55 g (42 %) 2-acetyl-13-bromizomeru.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

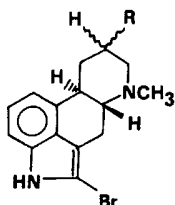
1. 13-acetyl-2-brom- a 2-acetyl-13-bromderiváty ergolinu obecných vzorců I a II



ve kterém

R značí diethylaminoureidovou skupinu s konfigurací 8-alfa tj. 8S nebo methoxykarbonylovou skupinu s konfigurací 8-beta tj. 8R.

2. Způsob výroby 13-acetyl-2-brom- a 2-acetyl-13-bromderivátů ergolinu obecného vzorce I a II, ve kterých má R shora uvedený význam, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se 2-brom-13-H prekursor obecného vzorce III



ve kterém má R shora uvedený význam, acetyluje acetylchloridem za katalýzy Lewisovou kyselinou.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se užije molárního poměru katalyzátor/substrát 3,0 až 10,0 a molárního poměru acetylchlorid/substrát 1,0 až 5,0.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že jako katalyzátoru se užije bezvodého chloridu hlinitého, bezvodého bromidu hlinitého, bezvodého chloridu titaničitého či bezvodého chloridu cínčitého.