



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBRŮBY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262148

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 457/12

(22) Přihlášeno 28 10 87

(21) (PV 7733-87.J)

(40) Zveřejněno 15 07 88

(45) Vydáno 15 05 89

(75)

Autor vynálezu

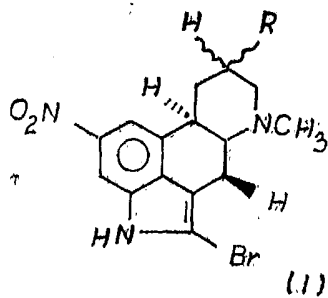
TAIMR JAN ing., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) 2-brom-13-nitroderiváty ergolinu a způsob jejich výroby

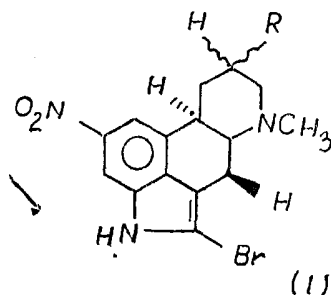
1

2

2-brom-13-nitroderiváty ergolinu obecně-
ho vzorce I, ve kterém R značí diethylami-
noureidovou skupinu s konfigurací 8 α , tj.
8S, nebo methoxykarbonylovou skupinu s
konfigurací 8 β , tj. 8R, a způsob jejich pří-
pravy nitrací soli 2-brom-13-H-prekursoru
vodnou kyselinou dusičnou za přítomnosti
močoviny.



Vynález se týká 2-brom-13-nitroderivátů ergolinu obecného vzorce I,



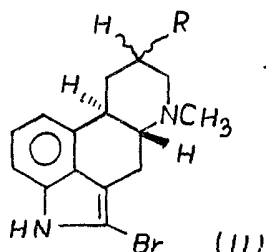
ve kterém

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

Sloučeniny obecného vzorce I jsou potenciálními léčivy s účinkem na sekreci prolaktinu a na dopaminové receptory. Mimoto slouží jako cenné meziprodukty k výrobě léčiv s takovými účinky.

2-brom-13-nitroderiváty ergolinu obecného vzorce I mají v molekule tři chirální centra, asymetrické uhlíky v polohách 5, 8 a 10, přičemž vodíkový atom na C(5) má polohu β (konfigurace $5R$), skupina, vázaná na C(8) má ve shodě s obecným vzorcem I polohu α či β a vodíkový atom na C(10) má polohu α (konfigurace $10R$).

Podle vynálezu se 2-brom-13-nitroderiváty ergolinu obecného vzorce I dají vyrábět tím způsobem, že se výchozí 2-brom-13-H precursor obecného vzorce II, ve kterém má R shora uvedený význam, ve formě vodného roztoku soli s vhodnou kyselinou nitruje vodnou kyselinou dusičnou za přídavku močoviny, odstraňující přítomnost volných oxidů dusíku. Výchozí 2-bromderiváty vzorce II jsou látky známé.



Reakce se výhodně provádí tak, že se k roztoku precursoru ve vodné kyselině, například octové, vinné či methansulfonové, tedy k in situ vzniklé soli precursoru, za chlazení na teplotu 0°C až 15°C přidá za míchání močovina a potom koncentrovaná kyselina dusičná v takovém množství, aby

její koncentrace ve výsledné směsi byla 15 až 50 %. Močoviny se přitom přidává 1 % až 20 % hmotnostních, počítáno na užitou kyselinu dusičnou. Výsledná směs se 1 minutu až 30 minut míchá při teplotě dané použitým substrátem a koncentrací kyseliny v reakční směsi.

Po uplynutí reakční doby se reakční směs zpracovává postupy, obvyklými v chemii derivátů ergolinu, např. alkalizací, vytřepáním produktu do vhodného s vodou se nemísícího rozpouštědla, odpařením roztoku a chromatografií a/nebo krystalizací ze vhodného rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou žluté, krystalické látky, slabě bazického charakteru, tvořící adiční soli se silnými anorganickými a organickými kyselinami.

Způsob výroby 2-brom-13-nitroderivátů obecného vzorce I je blíže objasněn v následujících příkladech, které však rozsah vynálezu nijak neomezuje. Teploty tání jsou stanoveny na Koflerově bloku a jsou uvedeny ve $^\circ\text{C}$.

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

Příklad 1

363 mg (1 mmol) methyl 2-brom-9,10-dihydrolysergátu se rozpustí ve směsi 18 ml vody a 0,071 ml (1,1 mmol) kyseliny methansulfonové, k roztoku se přidá 1 g močoviny a za míchání a chlazení se přidá 15 ml 68% kyseliny dusičné, ochlazené na 0°C . Reakční směs se pak za chlazení na 15°C míchá 4,5 minuty a pak nalije do směsi 50 g ledu, 15 ml koncentrovaného vodného amoniaku a 50 ml chloroformu. Organická fáze se oddělí, vodná extrahuje 2 $\times$ 50 ml chloroformu. Spojené organické fáze se vysuší bezv. síranem sodným a odpaří. Odparek se krystalizuje z ethylacetátu a vyloučená látka se dočistí 2násobnou chromatografií na sílikagelu (eluent chloroform, obs. 0,2 % triethylaminu). Kvalitativně shodné frakce se spojí, zfiltrují a odpaří a odparek se krystalizuje z ethylacetátu. Získá se 175 mg (43 % teorie) žlutého methyl 2-brom-9,10-dihydro-13-nitrolysergátu, t. t. 255 až 258°C .

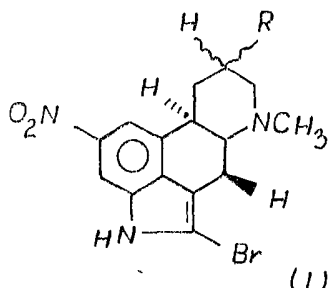
Příklad 2

Do roztoku 690 mg (1,645 mmol) 2-bromterguridu a 250 mg (1,67 mmol) kyseliny vinné v 75 ml vody se přidá 1,0 g močoviny a směs se ochladí na 5°C . Pak se za míchání a chlazení přidá 50 ml 68% kyseliny dusičné, ochlazené na 5°C a vzniklá reakční směs se míchá 4,5 minuty. Zpracováním reakční směsi podle příkladu 1 se po 3násobné chromatografii a krystalizaci z ethanolu získá 250 mg (33 %) žlutého 2-brom-13-nitroterguridu, t. t. 157 až 160°C .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 2-brom-13-nitroderiváty ergolinu obecného vzorce I,

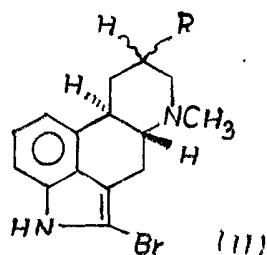
vyznačující se tím, že se příslušný 2-brom-13-H prekursor obecného vzorce II



ve kterém

R značí diethylaminoureidovou skupinu s konfigurací 8 α , tj. 8S nebo methoxykarboamylou skupinu 1 s konfigurací 8 β , tj. 8R.

2. Způsob výroby 2-brom-13-nitroderivátů ergolinu obecného vzorce I, podle bodu 1,



ve kterém má R shora uvedený význam, nitruje ve formě vodného roztoku soli s vhodnou kyselinou, kyselinou dusičnou.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se k reakční směsi přidává přídavek močoviny, reprezentující 1 až 20 % hmotnostních na použitou kyselinu dusičnou.