



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

221421
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/02

(22) Přihlášeno 29 12 81
(21) (PV 9957-81)

(40) Zveřejněno 15 09 82

(45) Vydáno 15 02 86

(75)

Autor vynálezu

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

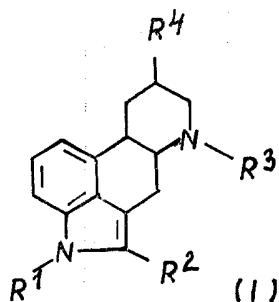
[54] Způsob výroby 2-acylderivátů ergolinu

1

2

Vynález se týká způsobu výroby 2-acylderivátů ergolinu, výhodných meziproductů syntézy farmakodynamicky účinných látek, a to reakcí nesubstituovaného prekursoru s alifatickým acylanhydridem za přítomnosti Lewisovy kyseliny, zejména bortrifluorid-etherátu, jako katalyzátoru, při teplotě 15 až 25 °C, načež se získané produkty převádějí neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami v příslušné adiční soli.

Vynález se týká způsobu výroby 2-acylderivátů ergolinu obecného vzorce I



kde značí:

R¹ atom vodíku, methylskupinu, 2-kyanethylskupinu nebo acetylskupinu,

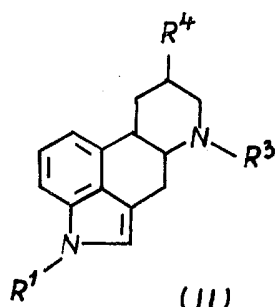
R² alifatickou acylskupinu s 2 až 5 atomy uhlíku,

R³ alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

R⁴ methoxykarbonylskupinu, kyanomethylskupinu, karbamoylmethylskupinu nebo diethylureidoskupinu, a jejich adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými meziprodukty pro přípravu farmakodynamicky účinných látek.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R¹, R³ a R⁴ mají stejný význam jako ve vzorci I, uvádí do reakce s acylanhydridem obecného vzorce III



kde

R a R¹, stejné nebo různé, značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti Lewisovy kyseliny, s výhodou bortrifluordietherátu, v prostředí acylanhydridu obecného vzorce III nebo v prostředí netečného organického rozpouštědla, například nitromethanu nebo chloroformu, při teplotě od 0 až do 50 °C, s výhodou při 15 až 25 °C, načež se získané produkty převádějí neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou v adiční sůl.

Způsob podle vynálezu je podrobněji popsán v následujících příkladech provedení, které však nijak jeho rozsah neomezuji.

Příklad 1

2-Acetyl-8β-methoxykarbonyl-6-methylergolin-I

Do míchané směsi 10 g (0,0352 mol) methylesteru kyseliny dihydrolysergové-I a 80 gramů (0,784 mol) acetanhydridu se při 15 stupních Celsia během 10 minut přidá roztok 14,9 ml (0,118 mol) bortrifluoridetherátu v 15 ml acetanhydridu. Směs se míchá ještě 15 minut při teplotě místnosti a vlije se do míchané směsi 100 g ledu, 50 ml konc. hydroxidu amonného a 200 ml dichlormethanu. Basicita směsi se upraví přidáním konc. hydroxidu amonného na pH=9, organická vrstva se oddělí, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu s 2 % methanolu v chloroformu. Homogenní frakce se spojí, odpaří a odparek se krystalizuje z 90% vodného ethanolu. Obdrží se krystalický produkt o t. t. 220 až 222 °C, $(\alpha)_D^{20} = -172,85^\circ$ (c 0,2; pyridin).

Obdobně jako v příkladu 1 se připraví:

2-acetyl-8β-kyanomethyl-6-methylergolin-I,

t. t. 271 až 273 °C

$(\alpha)_D^{20} = -158,0^\circ$ (c 0,2; pyridin)

2-acetyl-8β-methoxykarbonyl-1,6-dimethylergolin-I, t. t. 190 až 191 °C,

$(\alpha)_D^{20} = -164,14^\circ$ (c 0,2; pyridin)

2-acetyl-1-kyanethyl-8β-kyanomethyl-6-methylergolin-I, t. t. 260 až 261 °C,

$(\alpha)_D^{20} = -138,89^\circ$ (c 0,2; pyridin)

1,2-diacetyl-8α-methoxykarbonyl-6-methylergolin-I, t. t. 175 až 176 °C,

$(\alpha)_D^{20} = -66,62^\circ$ (c 0,2; pyridin)

2-acetyl-8β-karbamoylmethyl-6-methylergolin-I, t. t. vyšší než 350 °C,

$(\alpha)_D^{20} = -105,8^\circ$ (c 0,2; pyridin)

2-acetyl-8β-karbamoylmethyl-6-propylergolin-I, t. t. 275 až 279 °C,

$(\alpha)_D^{20} = -89,41^\circ$ (c 0,2; pyridin)

1,2-diacetyl-8α-(N,N-diethylureido)-6-methylergolin-I, nekystalující olej,

$(\alpha)_D^{20} = 30,99^\circ$ (c 0,2; pyridin)

1,2-diacetyl-8α-(N,N-diethylureido)-6-methylergolin-II, nekystalující olej,

$(\alpha)_D^{20} = 98,82^\circ$ (c 0,2; pyridin)

Příklad 2

2-acetyl-8β-methoxykarbonyl-6-methylergolin-I

Do míchané směsi 2,84 g (0,01 mol) 8β-methoxykarbonyl-6-methylergolinu-I a 30 g

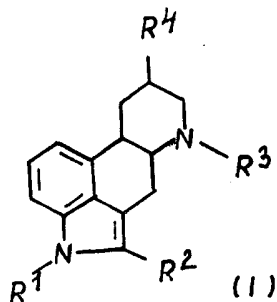
[0,34 mol] CH_3COOCHO se při 15°C přidá 5 g (0,036 mol) bortrifluoridetherátu a poté se míchá dalších 20 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje stejně jako v příkladu 1. Získá se v nadpise uvedený produkt o t. t. 219 až 221°C , $(\alpha)_D^{20} = -173,0^\circ$ (c 0,2; pyridin).

Příklad 3

8 β -methoxykarbonyl-6-methyl-2-propionylergolin-I

Do míchané směsi 2,84 g (0,01 mol 8 β -methoxykarbonyl-6-methylelgolinu-I a 40 g (0,31 mol) propionanhydridu se při 10°C přidá 5 g (0,036 mol) bortrifluoridetherátu a míchá se dalších 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije do přebytku chladného nasyceného roztoku NaHCO_3 a vytřepe se opakovaně dichlormethanem. Organické výtřepky se spojí, dichlormethan se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu 2% methanolem v chloroformu. Homogenní frakce se spojí, odpaří do sucha za sníženého tlaku a odparek se krystalizuje z methanolu. Obdrží se v nadpise uvedený produkt o t. t. 209 až 211°C , $(\alpha)_D^{20} = -165,9^\circ$ (c 0,2; pyridin).

Obdobným způsobem se připraví 8 β -kyanmethyl-6-methyl-2-propionylergolin-I, t. t. 225 až 227°C , $(\alpha)_D^{20} = -147,45^\circ$ (c 0,2; pyridin).



kde značí:

R^1 atom vodíku, methylskupinu, 2-kyanethylskupinu nebo acetylskupinu,

R^2 alifatickou acylskupinu s 2 až 5 atomy uhlíku,

R^3 alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

R^4 methoxykarbonylskupinu, kyanmethylskupinu, karbamoylmethylskupinu nebo di-

Příklad 4

2-terc.butyryl-8 β -methoxykarbonyl-6-methylelgolin-I

Do míchané suspenze 2,84 g (0,01 mol) 8 β -methoxykarbonyl-6-methylelgolinu-I a 32 gramů (0,2 mol) terc.butyrylanhydridu se při teplotě místnosti přidá 5 g (0,036 mol) bortrifluoridetherátu a směs se při této teplotě míchá 16 hodin. Poté se vnese do 300 mililitrů 2% vodného roztoku kyseliny vinné a vytřepe se opakovaně dichlormethanem. Vodná fáze se oddělí, zalkalizuje hydroxidem amonným na $\text{pH} = 8$ a vytřepe opakovaně dichlormethanem. Organické výtřepky se spojí, odpaří a odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu 2% methanolem v chloroformu. Obdrží se v nadpise uvedený produkt o t. t. 195 až 200°C , $(\alpha)_D^{20} = -148^\circ$ (c 0,2; pyridin).

Analogicky se připraví 2-terc.butyryl-8 β -kyanmethyl-6-methylelgolin-I, t. t. 206 až 209°C , $(\alpha)_D^{20} = -134,0^\circ$ (c 0,2; pyridin).

Příklad 5

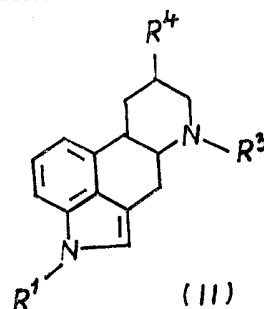
Kyselý maleinan 2-acetyl-8 β -methoxykarbonyl-6-methylelgolinu-I

Do vroucího roztoku 326 mg (1 mmol) 2-acetyl-8 β -methoxykarbonyl-6-methylelgolinu-I v 5 ml methanolu se přidá roztok 140 mg (1,2 mmol) kyseliny maleinové v minimálním množství horkého methanolu. Po ochlazení vykřystaluje v nadpise uvedený produkt o t. t. 228 až 234°C , $(\alpha)_D^{20} = -120,74^\circ$ (c 0,2; pyridin).

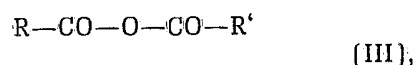
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 2-acylderivátů ergolinu obecného vzorce I

ethylureidoskupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém R^1 , R^3 a R^4 mají stejný význam jako ve vzorci I, uvádí do reakce s acylanhydridem obecného vzorce III



kde R a R', stejné nebo různé, značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti Lewi-sovy kyseliny, s výhodou bortrifluoridetherátu, v prostředí acylanhydridu obecného vzorce III nebo v prostředí netečného organického rozpouštědla, například nitrome-

thanu nebo chloroformu, při teplotě od 0 až do 50 °C, s výhodou při 15 až 25 °C, na-čež se získané produkty popřípadě převádějí neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou v adiční sůl.