



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

196615

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/00

(22) Přihlášeno 21 06 76
(21) (PV 4072-76)

(40) Zveřejněno 31 07 79

(45) Vydáno 30 05 82

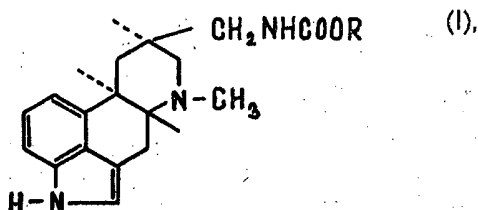
(75)
Autor vynálezu

KŘEPELKA JIŘÍ, ing., CSc., SEMONSKÝ MIROSLAV, doc., dr., ing., DrSc.,
ŠEDA MIROSLAV, CSc., a ŘEŽÁBEK KAREL, MUDr., CSc., PRAHA

(54) Estery kyseliny N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-yl-methyl)karbamové a způsob jejich výroby

1

Vynález se týká esterů kyseliny N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-ylmethyl)karbamové obecného vzorce I



ve kterém R značí přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku, 2-hydroxyethyl-, 2-methoxyethyl-, 2-(N-piperidino)ethyl-, allyl- nebo propargylskupinu, jejich farmaceuticky nežádných solí s organickými nebo anorganickými kyselinami a způsobu jejich výroby.

Estery obecného vzorce I vykazovaly při biologickém hodnocení výrazný inhibiční účinek na biosyntézu, resp. sekreci adenohypofyzárního prolaktinu u pokusných zvířat (krysy Wistar), což se v konečném efektu projevilo například účinkem antilaktačním a antinidačním. Posléze se jmenovaný účinek uplatňuje při jednorázové dávce 0,06 až 0,1 mg látky/zvíře (asi 200 g), podané orálně

ve formě vodného roztoku vinanu báze, 5. den po kopulaci zvířat, a to u ethyl-, allyl- a propargylesteru kyseliny N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-ylmethyl)karbamové se 100% účinností. Ethylester této kyseliny vyvolával u krys rovněž výrazný projev nasvědčující stimulaci sekrece hypofyzárních gonadotropinů, jak bylo prokázáno při desetidenní kontinuální aplikaci denní dávky 0,1 mg, resp. 0,02 mg látky/zvíře, podané ve formě vodného roztoku vinanu báze.

Další estery obecného vzorce I vykazovaly obdobný antinidační a stimulační účinek při dávkách 0,1 až 1,0 mg/zvíře.

Podle vynálezu se estery obecného vzorce I připravují tak, že se nechá reagovat N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-ylmethyl)isokyanát s alkoholem obecného vzorce II



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického nebo halogenovaného uhlovodíku, s výhodou benzenu, při teplotách od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi, v atmosféře neoxidujícího plynu, s výhodou dusíku, načež se reakční produkty získané ve formě bází neutralizací organickými nebo anorganickými kyselinami převádějí v příslušné soli.

Výchozí N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-ylmethyl)isokyanát se výhodně připraví tepelným odbouráním relativně stabilního azidu kyseliny D-6-methyl-8-ergolin-1-yloctové, který je snadno přístupný ve formě báze nebo hydrochloridu (M. Semonský, N. Kucharczyk, Coll. Czechoslovak. Chem. Commun. **33**, 577, 1968).

Tepelné odbourání báze azidu kyseliny D-6-methyl-8-ergolin-1-yloctové se provádí při teplotě 70 až 80 °C v prostředí netečného rozpouštědla, jako benzenu, chlorbenzenu, dimethylformamidu apod., nejlépe v benzenu při teplotě varu reakční směsi, poněvadž v tomto rozpouštědle je vznikající isokyanát poměrně dobře rozpustný. Reakce proběhne v době 10 min až 1 h a provádí se účelně za vyloučení vzdušné vlhkosti a v atmosféře dusíku.

Vlastní reakce vzniklého isokyanátu s odpovídajícími alkoholy obecného vzorce II se provádí za užití nejméně 1 molekvivalentu tohoto alkoholu, výhodně za užití jeho přebytku, nejlépe v benzenu, při teplotě varu reakční směsi, po dobu 1 až 24 hodin. Po ukončení se reakční směs zpracuje některým z obvyklých způsobů, například tak, že se těkavé podíly oddestilují a odparek surového produktu se čistí chromatografií na sloupci silikagelu a krystalizací spojených jednotných frakcí z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

Alkoholy obecného vzorce II jsou látky známé a snadno přístupné.

Estery kyseliny N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-ylmethyl)karbamové obecného vzorce I se získají ve formě bází, které lze převádět ve farmaceuticky nezávadné soli reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami, výhodně v prostředí nižších alkanolů, například methanolu nebo ethanolu. Z anorganických kyselin je k tomu vhodná například kyselina sírová nebo solná, z organických kyselin například kyselina vinná, maleinová, methan- a ethansulfonová. Zvláště vhodnou kyselinou vyhovující farmakologickým účelům je kyselina vinná.

V příkladech provedení uvedené hodnoty specifických rotací byly stanoveny v pyridinu a vztahují se na látky prosté rozpouštědel; hodnoty teplot jsou vyjádřeny ve stupních Celsia.

Příklady provedení

Příklad 1

Cyklopentylester kyseliny
N-(D-7-methyl-8-ergolin-1-ylmethyl)karbamové

Suspenze 618 mg (2 mmol) báze azidu kyseliny D-6-methyl-8-ergolin-1-yloctové ve 150 ml benzenu byla refluxována 20 min v atmosféře dusíku, za vyloučení vzdušné vlhkosti. Po ochlazení na teplotu 20 až 25 °C bylo k reakční směsi přidáno 15 ml cyklopentanolu, směs refluxována 1 h a pak ponechána stát 2 h při teplotě 20 až 25 °C. Po

oddestilování těkavých podílů ve vakuu vodní vývěvy byl odparek chromatografován na sloupci silikagelu v soustavě benzen + 3 % methanolu. Spojené jednotné frakce po krystalizaci ze směsi chloroform-hexan (1:3) poskytly produkt o t. t. 146 až 148 °C; $(\alpha)^{20}_D = -75,8^\circ\text{C}$ ($c = 0,343$). Reakci báze s ekvivalentem kyseliny vinné byl získán normální vinan s t. t. kolem 165 °C (za rozkladu) a obdobně methansulfonan s t. t. kolem 190 °C za rozkladu.

Analogickým postupem byly připraveny následující estery kyseliny N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-ylmethyl)karbamové:

methylester: t. t. 163 až 165 °C (benzen);
 $(\alpha)^{20}_D, -90,0^\circ\text{C}$ ($c = 0,320$).

ethylester: t. t. 186 až 188 °C (benzen-hexan);
 $(\alpha)^{20}_D, -88,0^\circ\text{C}$ ($c = 0,366$).

propylester: t. t. 193 až 195 °C (methanol);
 $(\alpha)^{20}_D, -83,7^\circ\text{C}$ ($c = 0,396$).

n-butylester: t. t. 155 až 157 °C (ethanol-benzen-hexan);
 $(\alpha)^{20}_D, -78,2^\circ\text{C}$ ($c = 0,400$).

iso-butylester: t. t. 140 až 142 °C (chloroform-hexan);
 $(\alpha)^{20}_D, -79,2^\circ\text{C}$ ($c = 0,410$).

allylester: t. t. 182 až 184 °C (ethanol-benzen);
 $(\alpha)^{20}_D, -81,9^\circ\text{C}$ ($c = 0,360$).

propargylester: t. t. 184 až 186 °C (methanol-benzen);
 $(\alpha)^{20}_D, -82,5^\circ\text{C}$ ($c = 0,346$).

2-methoxyethylester: t. t. 157 až 159 °C (aceton-hexan);
 $(\alpha)^{20}_D, -76,5^\circ\text{C}$ ($c = 0,350$).

2-(N-piperidino)ethylester: t. t. 154 až 156 °C (chloroform-hexan);
 $(\alpha)^{20}_D, -71,4^\circ\text{C}$ ($c = 0,333$).

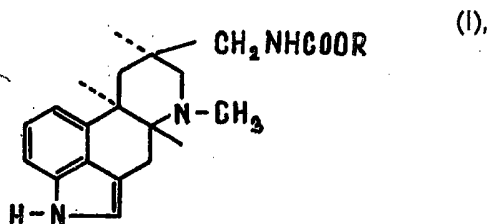
Příklad 2

2-Hydroxyethylester kyseliny
N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-ylmethyl)karbamové

Suspenze 2474,4 mg (8 mmol) báze azidu kyseliny D-6-methyl-8-ergolin-1-yloctové v 600 ml benzenu byla převedena na isokyanát postupem uvedeným v příkladu 1. K roztoku isokyanátu bylo při 20 až 25 °C přidáno 30 ml ethylenglykolu, reakční směs 1 h refluxována a ponechána stát 20 h při teplotě místnosti (20 až 25 °C). Po oddestilování benzenu ve vakuu vodní vývěvy byla ethylenglykolová vrstva rozmíchána s 600 ml vody, vyloučená sraženina byla po 1 h stání v lednici při 5 °C odsáta, promyta 200 ml vody a vysušena. Chromatografií na sloupci silikagelu v soustavě benzen + 10 % methanolu a zpracováním spojených jednotných frakcí byl získán produkt (výtěžek 2,3 g, tj. 83,8 %), který po krystalizaci ze směsi benzen-methanol (2:1) měl t. t. 190 až 192 °C; $(\alpha)^{20}_D = -84,1^\circ\text{C}$ ($c = 0,392$).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Estery kyseliny N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-yl-methyl)karbamové obecného vzorce I



ve kterém R značí přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 4 až 8 atomy uhlíku, 2-hydroxyethyl-, 2-methoxyethyl, 2-(N-piperidino)ethyl-, allyl- nebo propargylskupinu, a jejich farmaceuticky nezávadné soli s organickými nebo anorganickými kyselinami.

2. Způsob výroby esterů kyseliny N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-yl-methyl)karbamové obecného vzorce I, ve kterém R má výše uvedený význam, a jejich farmaceuticky nezávadných solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat N-(D-6-methyl-8-ergolin-1-yl-methyl)isokyanát s alkoholem obecného vzorce II



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatického nebo halogenového uhlovodíku, s výhodou benzenu, při teplotách od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi, v atmosféře neoxidujícího plynu, s výhodou dusíku, načež se reakční produkty získané ve formě bází převádějí neutralizací organickými nebo anorganickými kyselinami v příslušné soli.