



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 971101

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 14.11.80 (21) 3003654/23-04

(23) Приоритет - (32) 16.01.80

(31) P3001752.8 (33) ФРГ

Опубликовано 30.10.82. Бюллетень № 40

Дата опубликования описания 30.10.82

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

C 07 D 457/12//  
A 61 K 31/48

(53) УДК 547.945.

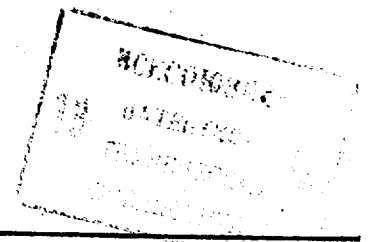
.1.07  
(088.8)

(72) Автор  
изобретения

Иностранец  
Герхард Зауер  
(ФРГ)

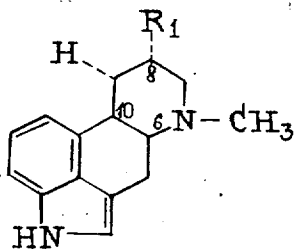
(71) Заявитель

Иностранная фирма  
"Шеринг АГ"  
(ФРГ)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 8 $\alpha$ -ЗАМЕЩЕННЫХ  
6-МЕТИЛ-10- $\alpha$ -Н-ЭРГОЛИНОВ

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 8 $\alpha$ -замещенных 6-метил-10- $\alpha$ -Н-эрголинов общей формулы



где R<sub>1</sub> - группа NH-CO-N(R)<sub>2</sub>

где R - водород метил, или этил;

CONH(R)<sub>2</sub> где R - водород;

CON(R)<sub>2</sub> где R - этил;

или CH<sub>2</sub>OR где R - водород,

являющихся ценными фармакологически активными соединениями.

Известен способ получения N-(D-6-метил-8-изоэрголин-1-ил)-N',N'-диэтилмочевины путем каталитического гидрирования соответствующего 8 $\alpha$ -замещенного 9,10-дидегидроэрголина,

с выходом 66% целевого продукта, причем соотношение целевого 10 $\alpha$ -Н-изомера к нежелательному 10 $\beta$ -Н-изомеру составляет примерно 4:1 [1].

5 Цель изобретения - разработка способа получения 8 $\alpha$ -замещенных 6-метил-10-Н-эрголинов, позволяющего достигнуть более высокого выхода целевого 10 $\alpha$ -Н-изомера.

10 Эта цель достигается способом, заключающимся в том, что соответствующие 9,10-дидегидро-6-метилэрголин восстанавливают с помощью щелочного металла, предпочтительно лития, в среде аммиака при -70°C в присутствии тетрагидрофурана и при добавке ариламина, предпочтительно анилина, анизидина или фенилгидразина, после чего целевые продукты выделяют аналогично известному способу. Выход целевых продуктов составляет 71-94%.

20 Преимуществом способа является повышение стереоселективности процесса, что дает более высокий выход целевого 10 $\alpha$ -Н-изомера, а также по-

25

лучение новых производных 8 $\alpha$ -замещенных-эрголинов.

**Пример 1.** Примерно в 10 мл безводного аммиака при -70°C растворяют 100 мг лития и при этой температуре в течение нескольких минут добавляют 1 ммоль 3-(9,10-дидегидро-6-метил-8 $\alpha$ -эргoliniл)-1,1-диэтилмочевину I и 1,5 ммоль анилина в 5 мл тетрагидрофурана. Если раствор обесцвечивается, то добавляют еще небольшое количество лития. Затем перемешивают 30 мин при -70°C, смешивают с хлористым аммонием до обесцвечивания и аммиак выпаривают. Остаток растворяют в насыщенном растворе бикарбоната натрия, насыщают поваренной солью и встряхивают с хлороформом или уксусным эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, выпаривают и остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 3-,6-метил-8 $\alpha$ -эргoliniл -1,1-

диэтилмочевину II с выходом 35%,  $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ .

**Пример 2.** Аналогично примеру 1 из амида изолизергиновой кислоты III получают амид-6-метил-эргoliniл-8 $\alpha$ -карбоновой кислоты IV, из диэтиламида изолизергиновой кислоты V получают диэтиламид 6-метил-эргoliniл-8 $\alpha$ -карбоновой кислоты VI, из гидразида изолизергиновой кислоты VII получают гидразид-6-метил-эргoliniл-8 $\alpha$ -карбоновой кислоты VIII и из изолизергола IX получают 6-метил-эргoliniл-8 $\alpha$ -метанол X.

**Пример 3.** Таким же образом, как и в случае примера 1, из 1 ммоль 3-(9,10-дидегидро-6 метил-8 $\alpha$ -эргoliniл)-1,1-диэтилмочевину получают 3-(6-метил-8 $\alpha$ -эргoliniл)-1,1-диметилмочевину. Выход 76%,  $[\alpha]_D^{20} = 25^\circ$  (хлороформ).

Осуществляют следующие опыты (см. таблицу).

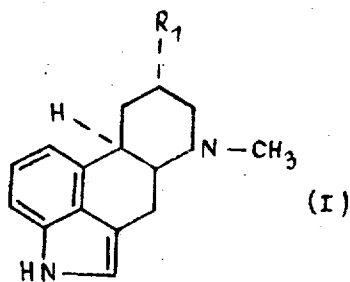
Исходное вещество	Металл	Ариламин	Целевой продукт	Выход, %	$[\alpha]_D^{20}$
1	2	3	4	5	6
I	Li	-	II	70	+30
I	Li	Анилин	II	85	+29
I	Li	Метиланилин	II	72	+29
I	K	Анилин	II	75	+29
I	Li	Анизидин	II	94	+30
I	Li	о-Дианизидин	II	90	+29
I	Li	Дифениламин	II	75	+29
I	Li	n-Фенилендиамин	II	71	+30
III	Li	Анилин	IV	92	+2
III	Na	Анилин	IV	81	+1
V	Li	Анилин	VI	78	-67
VII	Li	-	VIII	69	-23
VII	Li	Анилин	VIII	87	-24
IX	Li	Анилин	X	86	-70
I	Li	3,5-Диметоксианилин	II	73	+30

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
I	Li	Бензидин	I	77	+30
I	Li	Фенилгидразин	I	90	+30
I	Li	2,4-Динитрофенилгидразин	I	71	+30

## Формула изобретения

1. Способ получения 8 $\alpha$ -замещенных-6-метил-10 $\alpha$ -Н-эрголоинов общей формулы I:



где R<sub>1</sub> - группа NH-CO-N(R)<sub>2</sub>

где R - водород, метил или этил;

CONH(R)<sub>2</sub> где R - водород;

CON(R)<sub>2</sub> где R - этил;

или CH<sub>2</sub>OR где R - водород,

путем восстановления соответствующих 9,10-дидегидро-6-метил-эрголоинов с

последующим выделением целевых продуктов, отличающийся тем, что, с целью повышения стереоселективности процесса и расширения ассортимента целевых продуктов, в качестве восстановителя используют щелочной металл и процесс проводят в среде аммиака при -70°C в присутствии тетрагидрофурана и при добавке ариламина.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве щелочного металла используют литий.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве ариламина используют анилин, анизидин или фенилгидразин.

30 Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Неакцептованная заявка ФРГ № 2238540, кл. С 07 D 457/12, 1977 (прототип).

Составитель И. Федосеева

Редактор П. Макаревич

Техред. М. Коштура

Корректор Г. Огар

Заказ 8445/80

Тираж 445

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4