

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 183 285

A bejelentés napja: (22) 81. 01. 15.

(21) (89/81)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)  
DE

(32)  
80. 01. 16.

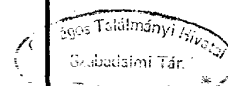
(31)  
(P 30 01 752.8)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 09. 28.

Megjelent: (45) 86. 06. 30.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO<sub>3</sub>

C 07 D 457/02  
C 07 D 457/06  
C 07 D 457/12



Feltaláló(k): (72)

Dr. Sauer Gerhard, vegyész, Nyugat-Berlin, WB

Szabadalmaz: (73)

Schering AG., Nyugat-Berlin, WB,  
Bergkamen, DE

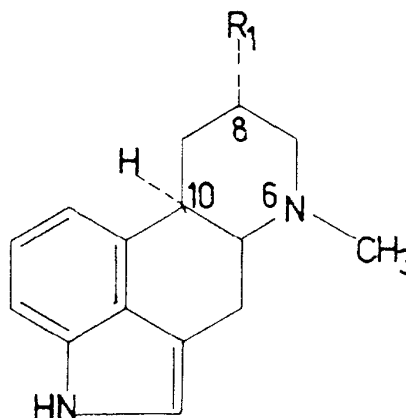
(54) ELJÁRÁS 8 $\alpha$ -SZUBSZTITUÁLT-6-METIL-ERGOLIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

## 57 (KIVONAT)

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű 8 $\alpha$ -szubsztituált-6-metil-10 $\alpha$ -H-ergolin-származékok — a képletben

R<sub>1</sub> jelentése —NH—CO—N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, —CO—NH—NH<sub>2</sub>, —CO—NH<sub>2</sub> és —CH<sub>2</sub>OH általános képletű csoport, ahol R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport — előállítására megfelelő 8 $\alpha$ -szubsztituált-9,10-didehidro-6-metil-ergolin-származékok redukciójával.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy a kiindulási anyagot valamilyen alkálifémmel ammóniában —70-től —30 °C-ig terjedő hőmérsékleten redukáljuk, adott esetben valamilyen további oldószer és/vagy adott esetben az alkalmazott ergolin mennyiségére vonatkoztatva 0,5—5 mól ekvivalens mennyiségű, egy vagy két, — adott esetben egy vagy több 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos alkoxi- vagy nitro-csoporttal szubsztituált — fenilcsoporttal helyettesített amin, vagy hidrazin vagy benzidin hozzáadásával.



A találmány tárgya eljárás I általános képletű  $8\alpha$ -szubsztituált- $6\alpha$ -metil- $10\alpha$ -H-ergolin-származékok előállítására.

A találmány szerint előállítható vegyületek vagy maguk is biológiailag hatásos vegyületek vagy ilyen vegyületek előállítására alkalmas közttermékek.

Ismeretes, hogy a 9,10-helyzetű kettős kötés hidrogénezésekor  $8\beta$ -szubsztituált didehidroergolin-származékokból minden további nélkül transz- $10\alpha$ -H-ergolin-származékokat kapunk.

A  $8\alpha$ -szubsztituált-9,10-didehidroergolin-származékok esetében azonban más a helyzet. A  $8\alpha$ -szubsztituált-9,10-didehidroergolin-származékok katalitikus hidrogénezése mindig a transz- $10\alpha$ -H-ergolin-származékokból és a cisz- $10\beta$ -H-ergolin-származékokból álló elegyeket eredményez. Biológiailag hatásos vegyületek, például az ismert ergolin-származékok közül az 1,1-dietil-3-(6-metil-ergolin- $8\alpha$ -il)-karbamid (Dironyl), dimetil-amino-(6-metil-ergolin- $8\alpha$ -il)-szulfon (Sulergin), és a 6-metil-ergolin- $8\alpha$ -acetonitril (Delergotril) azonban csak a transz-ergolin-származékokból vezethetők le.

Igy a 3-(9,10-didehidro-6-metil- $8\alpha$ -ergolinil)-1,1-dietil-karbamid (Lisurid) Raney-nikkel 1,1-dietil-3-(6-metil-ergolin- $8\alpha$ -il)-karbamiddá történő hidrogénezése esetén a katalizátortól és az oldószertől függően a kívánt termékre 66% maximális kitermelést kapunk (2 238 540. sz. német szövetségi köztársasághoz nyilvánossághozataltatott irat), ahol a kívánt  $10\alpha$ -H-izomerek a nemkívánt  $10\beta$ -H-izomerekhez viszonyított aránya körülbelül 4 : 1.

A találmányunk célkitűzése az volt, hogy olyan eljárást szolgáltatasson, amellyel a  $8\alpha$ -szubsztituált-9,10-didehidroergolin-származékok szelektíven a megfelelő  $10\alpha$ -H-ergolin-származékokká redukálhatók.

Felismertük, hogy  $8\alpha$ -szubsztituált-9,10-didehidroergolin-származékok alkálifémekkel ammóniában  $-30^\circ\text{C}$ -tól  $-70^\circ\text{C}$ -ig terjedő hőmérséklet-tartományban nagy kitermeléssel a kívánt  $10\alpha$ -H-ergolin-származékokká redukálhatók, anélkül, hogy ekkor  $10\alpha$ -H- és  $10\beta$ -H-izomerek elegyei keletkeznének.

A találmány szerinti reakció lefutása nagyon meglepő volt, mivel a szakember a többi hidrogénezési eljárás analógiájára  $10\alpha$ -H- és  $10\beta$ -H-izomerek keverékét várta volna.

A találmány szerinti eljárást célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy az alkálifémet, például lítiumot, nátriumot vagy káliumot az ammóniában  $-30^\circ\text{C}$  alatti hőmérsékleten feloldjuk. Utána hozzáadjuk a hidrogénezendő kiindulási anyagot, amelynek során célszerű valamilyen oldásközvetítőt is hozzáadni. Alkalmas oldószerek például éterek, így dietil-éter, metil-etil-éter, dimetoxi-etán, tetrahidrofuran és dioxán.

Kiderült, hogy rendkívül előnyös, ha a reakcióelegyhez az alkalmazott ergolin mennyiségére vonatkoztatva 0,5–5 mól-ekvivalens mennyiségű, egy vagy két, – adott esetben egy vagy több 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy nitro-csoporttal szubsztituált-fenil-csoporttal helyettesített amin vagy hidrazint vagy benzidint adunk, például anilint, metil-anilint, anizidint, o-dianizidint, difenil-amint, etil-anilint, p-fenilén-diamint, dimetoxi-anilint, fenil-hidrazint, dinitro-fenil-hidrazint és benzidint. Az említett vegyületeket előnyösen 1–2 mól ekvivalensnyi mennyiségben adjuk a reakcióelegyhez.

A reakció lefolytatásához körülbelül 20–200 perc szükséges, és legtöbbször 30–40 perc után tökéletesen végbemegy.

A következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik.

### 1. példa

Körülbelül 10 ml vízmentes ammóniában  $-70^\circ\text{C}$ -on feloldunk 100 mg lítiumot, és ezen a hőmérsékleten 10 néhány perc alatt hozzáadunk 1 mmól 3-(9,10-didehidro-6-metil- $8\alpha$ -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot (1) és 1,5 mmól anilint 5 ml tetrahidrofuranban. Ha elszíntelenedik az oldat, hozzáadunk még kis mennyiségű lítiumot. Utána 30 percig  $-70^\circ\text{C}$ -on kevertetjük, elszíntelenedésig ammónium-kloridot adunk hozzá, és az ammóniát eldesztilláljuk. A maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal oldjuk, telítjük nátrium-kloriddal, és kloroformmal vagy etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot etanolból kristályosítjuk. Így 3-(6-metil- $8\alpha$ -ergolinil)-1,1-dietil-karbamidot (2) kapunk 85%-os kitermeléssel.

$[\alpha]_D^{+29} = +29^\circ\text{C}$ .

### 2. példa

Az 1. példához hasonlóan izolizergsav-amidból (3) 6-metil-ergolin- $8\alpha$ -karbonsav-amidot (4), izolizergsav-(dietil-amid)-ból (5) 6-metil-ergolin- $8\alpha$ -karbonsav-(dietil-amid)-ot (6), izolizergsav-hidrazidból (7) 6-metil-ergolin- $8\alpha$ -karbonsav-hidrazidot (8) és izolizergolból (9) 6-metil-ergolin- $8\alpha$ -metanolt (10) kapunk.

A következő táblázatban összefoglalt kísérleteket végeztünk:

| Kiindulási anyag | Fém | Aril-amin                    | Végtermék | Kitermelés (%) | $[\alpha]_D^{+20}$ |
|------------------|-----|------------------------------|-----------|----------------|--------------------|
| 1                | Li  | –                            | 2         | 70             | +30                |
| 1                | Li  | Anilin                       | 2         | 85             | +29                |
| 1                | Li  | 4-Metil-anilin               | 2         | 72             | +29                |
| 1                | K   | Anilin                       | 2         | 75             | +29                |
| 1                | Li  | p-Anizidin                   | 2         | 94             | +30                |
| 1                | Li  | o-Dianizidin                 | 2         | 90             | +29                |
|                  |     | (3,3'-dimetoxi-benzidin)     |           |                |                    |
| 1                | Li  | Difenil-amin                 | 2         | 75             | +29                |
| 1                | Li  | p-Fenilén-diamin             | 2         | 71             | +30                |
| 3                | Li  | Anilin                       | 4         | 92             | +2                 |
| 3                | Na  | Anilin                       | 4         | 81             | +1                 |
| 5                | Li  | Anilin                       | 6         | 78             | –67                |
| 7                | Li  | –                            | 8         | 69             | –23                |
| 7                | Li  | Anilin                       | 8         | 87             | –24                |
| 9                | Li  | Anilin                       | 10        | 86             | –70                |
| 1                | Li  | 3,5-dimetoxi-anilin          | 2         | 73             | +30                |
| 1                | Li  | Benzidin                     | 2         | 77             | +30                |
| 1                | Li  | Fenil-hidrazin               | 2         | 90             | +30                |
| 1                | Li  | (2,4-Dinitro-fenil)-hidrazin | 2         | 71             | +30                |

### 3. példa

Az 1. példában ismertetettekkel analóg módon állítjuk elő 1 mmól 3-(9,10-didehidro-6-metil- $8\alpha$ -ergolinil)-1,1-dimetil-karbamidból a 3-(6-metil- $8\alpha$ -ergolinil)-1,1-dimetil-karbamidot. Kitermelés 76%.  $[\alpha]_D^{+25} = +25^\circ$  (kloroformban).

*Szabadalmi igénypontok*

1. Eljárás az I általános képletű 8 $\alpha$ -szubsztituált-6-metil-10 $\alpha$ -H-ergolin-származékok – a képletben

R<sub>1</sub> jelentése –NH–CO–N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, –CO–NH–NH<sub>2</sub>, 5  
–CO–NH<sub>2</sub> és –CH<sub>2</sub> OH általános képletű csoport,

ahol R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport – előállítására megfelelő 8 $\alpha$ -szubsztituált-9,10-didehidro-6-metil-ergolin-származékok redukciójával, *azzal jellemezve*, hogy a kiindulási anyagot valamilyen 10  
alkálifémmel ammóniában –70-től –30 °C-ig terjedő hőmérsékleten redukáljuk, adott esetben valamilyen további oldószer és/vagy adott esetben az alkalmazott ergo-

lin mennyiségére vonatkoztatva 0,5–5 mól ekvivalens mennyiségű, egy vagy két, – adott esetben egy vagy több 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy nitro-csoporttal szubsztituált – fenilcsoporttal helyettesített amin, vagy hidrazin vagy benzidin hozzáadásával.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja *azzal jellemezve*, hogy helyettesített aminként, illetve hidrazinként anilint, anizidint és fenil-hidrazint használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy alkálifémként lítiumot használunk.

---

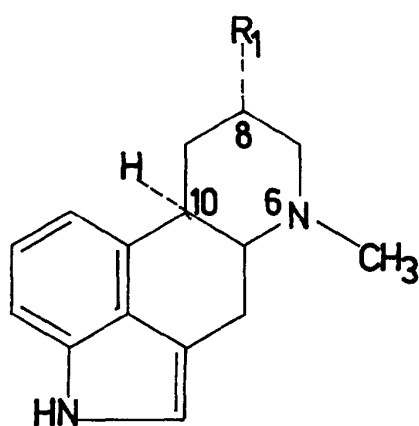
(1 lap képlettel)

---

Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

Borsodi Nyomda – Miskolc

183 285  
NSZO<sub>3</sub>: C 07 D 457/02;  
C 07 D 457/06;  
C 07 D 457/12



(I)