

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 119143

Int. Cl. C 07 d 43/20 Kl. 12p-11/01

Patentsøknad nr. 159.696 Inngitt 14.IX 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 31.III 1970

Prioritet begjært fra: 16.IX- og 26.X-64 Sveits,
nr. 12.018/64 og 13.840/64

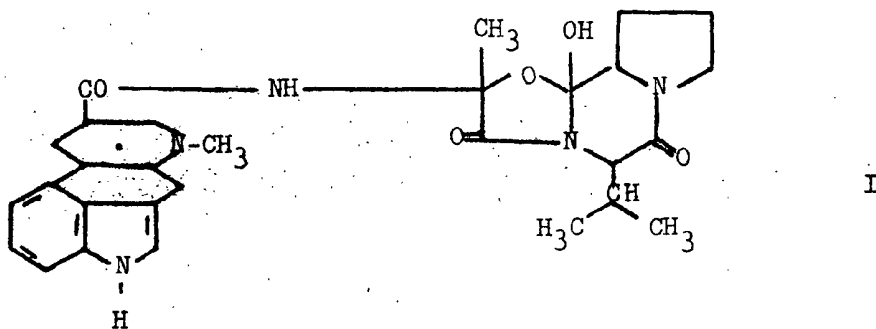
Sandoz A.G.,
4002 Basel, Sveits.

Oppfinnere: Albert Hofmann, Oberwilerstrasse 11, Bottmingen og
Paul Stadler, Jakobsweg 7, Biel-Benken, Sveits.

Fullmektig: Siv.ing. Karsten B. Halvorsen.

Fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktivt 9,10-
dihydroergovalin og dets syreaddisjonssalter.

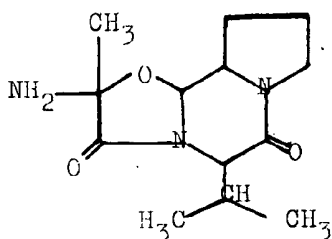
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling
av det terapeutisk aktive 9,10-dihydroergovalin med formel I



119143

og dets syreaddisjonssalter.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles 9,10-dihydroergovalin og dets syreaddisjonssalter ved at et reaksjonsdyktig, funksjonelt derivat av 9,10-dihydro-d-lysergsyre kondenseres med et salt av forbindelsen med formel II



II

eller ergovalin hydreres katalytisk og det således erholdte 9,10-dihydroergovalin overføres eventuelt i sine syreaddisjonssalter.

Kondenseringen av det reaksjonsdyktige, funksjonelle derivat av 9,10-dihydro-d-lysergsyre med et salt av forbindelsen med formel II gjennomføres i et under reaksjonsbetingelsene inert løsningsmiddel og i nærvær av et syre-bindende agens.

Som reaksjonsdyktige derivater av 9,10-dihydro-d-lysergsyre kan anvendes syreklorid-hydrokloridet eller det blandede anhydrid med svovelsyre. Som løsningsmidler har bl.a. klorerte hydrokarboner eller dimetylemid vist seg egnet og som syrebindende agenser tertiære organiske baser.

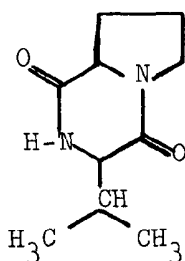
En foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten består deri at 9,10-dihydro-d-lysergsyreklorid-hydroklorid og et salt av forbindelsen med formel II suspenderes i metylenklorid og tilsettes pyridin eller et annet tertiært amin under kjøling. Etter omtrent 3 timers reaksjonstid fortynnes reaksjonsblandingen med omtrent den samme mengde kloroform og vaskes først med mettet vandig sodaløsning og deretter

flere ganger med vann. Disse vaskeløsninger ekstraheres igjen med et organisk løsningsmiddel og de forente organiske faser tørres,, inndampes i vakuum og resten skilles i sine enkelte fraksjoner f.eks. ved krystallisering eller kromatografering.

En annen utførelsesform for fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen består i at det blandede anhydrid av 9,10-dihydro-d-lysergsyre med svovelsyre anvendes i stedet for syrehalogenidet for omsetning med forbindelsen med formel II. Herved tilsettes en nylaget oppløsning av anhydridet i dimetylformamid ved 0°C en suspensjon av et salt av forbindelsen med formel II og den beregnede mengde av en tertiær base i dimetylformamid, og reaksjonsblandingen opparbeides deretter som beskrevet i det foregående.

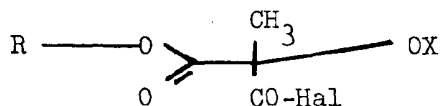
Forbindelsen med formel II, nemlig 2-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydrokso-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin, som bare er stabil i form av sine salter, er ny og kan f.eks. fremstilles ved følgende fremgangsmåte:

1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin med formel III



III

acyleres med et malonester-derivat med den alminnelige formel IV

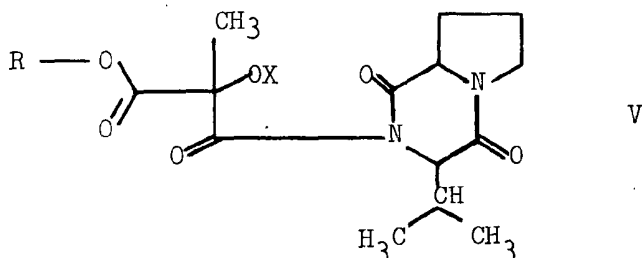


IV

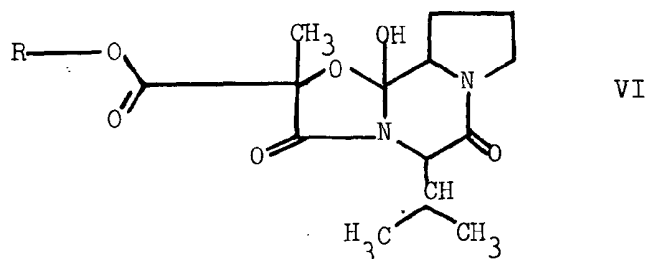
hvor R betyr en alkylgruppe med 1-5 karbonatomer, X betyr en ved hydrering avspaltbar beskyttelsesgruppe og Hal betyr klor, brom eller jod, deretter avspaltes beskyttelsesgruppen X i den dannede forbindelse med den alminnelige formel V

119143

4



ved hydrering og den herved ved spontan cyklisering dannede ester med den alminnelige formel VI



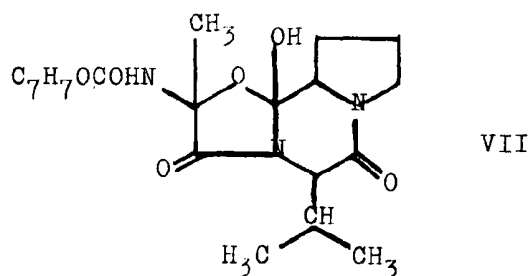
overføres deretter på i og for seg kjent måte i et salt av 2-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin. Som ved hydrering avspaltbar beskyttelsesgruppe kan f.eks. anvendes benzylgruppen eller p-nitrobenzylgruppen. I detalj kan det herved gås frem på følgende måte:

Kondensasjonen av malonsyrederivatet med den alminnelige formel IV med 1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin med formel III skjer fordelaktig på den måte at det til en blanding av malonsyrederivat og 1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin i abs. dioksan og/eller benzen tildryppes den teoretiske mengde abs. pyridin, hvorefter det oppvarmes ennå i en time ved 70-90°C.

Beskyttelsesgruppen i de således erholdte forbindelser med den alminnelige formel V avspaltes nå hydrogenolytisk f.eks. ved katalytisk hydrering med iseddik/vann, alkohol eller en blanding av iseddik og alkohol, hvorved det inntreffer spontan cyklisering til forbindelsen med

den alminnelige formel VI.

Estergruppen i denne klasse av forbindelser overføres nå på i og for seg kjent måte i en aminogruppe. Særlig fordelaktig har forsåpningen av estergruppen til fri syre, overføring i syrekloridet og deretter i syreazidet vist seg, hvilket etter Curtius avbygges enten direkte eller ved omvei over benzyluretanet med formel VII



til aminoforbindelsen med formel II. Det går herunder f.eks. frem på følgende måte:

En ester med den alminnelige formel VI hydrolyseres ved behandling med 1 n vannholdig alkoholisk natronlut eller et overskudd av en vandig sodaoppløsning ved romtemperatur til den tilsvarende karboksylsyre, hvis natriumsalt overføres med et overskudd av oksalyklorid i syrekloridet som man f.eks. bringer til omsetning, f.eks. i abs. aceton, med et lite overskudd av 30% vandig oppløsning av natriumazid ved romtemperatur, hvorved man etter vanlig opparbeidelse får syreazidet som krystallin forbindelse. Det ovenfor nevnte syreklorid kan også fremstilles ved omsetning av den finpulveriserte, fri karboksylsyre med finpulverisert PCl_5 i abs. eter ved romtemperatur. Ved oppvarming av syreazidet med et lite overskudd av benzylalkohol i et inert oppløsningsmiddel, som f.eks. benzen eller kloroform, fås i løpet av kort tid ved koketemperatur under nitrogenutvikling med godt utbytte over det intermediært dannede isocyanat benzyloksykarbonyl-amino-forbindelsen med formel VII.

Benzyloksykarbonyl-beskyttelsesgruppen i dette uretan lar seg fjerne hydrogenolytisk på i og for seg kjent måte, hvorved det oppnås den i

fri form for ubestandige forbindelser med formel II, som kan isoleres i form av sine salter med sterke organiske eller uorganiske syrer.

9,10-dihydroergovalin kan også i henhold til oppfinnelsen fremstilles ved katalytisk hydrering av ergovalin. Denne katalytiske hydrering gjennomføres i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, således f.eks. lavere alifatiske alkoholder, etylacetat, iseddik eller cykliske etere. Som katalysator kan f.eks. anvendes palladium avleiret på aktivert aluminiumoksyd. For denne hydrering kan ergovalin anvendes som fri base eller i form av egnede salter med organiske eller uorganiske syrer.

9,10-dihydroergovalin er en ved romtemperatur krystallinsk substans som med sterke organiske eller uorganiske syrer danner bestandige, ved romtemperatur krystalliserte salter. Som syrer for saltdannelsen kan anvendes f.eks. uorganiske syrer som klor-hydrogensyre, bromhydrogensyre eller svovelsyre, eller sterke organiske syrer som oksalsyre, vinsyre, metansulfonsyre etc.

Som terapeutika viser 9,10-dihydroergovalin og dets salter med farmakologisk tålbare syrer utpregede adrenolytiske og blodtrykkssenkende egenskaper. Forbindelsene kan anvendes for behandling av de forskjellige kretsløpsforstyrrelser (Hypertonie, perifere gjennomblødningsforstyrrelser) men også ved stoffskifte-sykdommer. Som en følge av den mer eller mindre sterkt utpregede vasokonstriktoriske og serotoninantagonistiske virkning kan forbindelsen også anvendes ved behandling av migrene, ortostatisk lidelse og diverse psykosomatiske sykdommer. I gynekologien kan forbindelsen anvendes for regulering av uterusaktiviteten.

Den daglige administrerbare mengde skal parenteralt utgjøre 0,2-5 mg, or. os 0,5 til 10 mg pr. dag.

Den nye forbindelse og dets salter kan anvendes som legemiddel alene eller i tilsvarende legemiddelformer for enteral eller parenteral administrering. For fremstilling av egnede legemiddelformer forarbeides forbindelsene med uorganiske eller organiske, farmakologisk indifferente hjelpestoffer.

I de etterfølgende eksempler, som skal illustrere utførelsen av fremgangsmåten, er alle temperaturangivelser i °C og smeltepunktene er korrigert.

Eksempel 1: 9,10-dihydroergovalin

320 mg (1 m mol) 2-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydroklorid og 980 mg (3 m mol) 9,10-dihydro-d-lysergsyreklorid-hydroklorid oppslemmes i 50 ml abs. metylenklorid. Denne oppslemming tilsettes ved 0°C 25 ml pyridin, hvorved det hurtig dannes en mørk oppløsning. Denne omrøres i ½ time ved 0°C og deretter i 1½ time ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen tilsettes 200 ml fortynnet sodaoppløsning, og det ekstraheres 3 ganger med kloroform. De forente kloroformekstrakter tørres over natriumsulfat og oppløsningsmidlet avdampes i vakuum. For muligst fullstendig fjerning av pyridinet avdampes ennå 3 ganger med benzen.

Rensingen av råproduktet foretas fordelaktigst ved kromatografi på en aluminiumoksyd-søyle. Derved adsorberes det i kloroform oppløste råprodukt på den 30-dobbelte mengde aluminiumoksyd (Merck-aktivitet 1). Ved eluering med metylenklorid som ennå inneholder 1-2% metanol, avdamping av oppløsningsmidlet og omkrystallisering av resten fra etanol-eddikester (1:1) fås rent 9,10-dihydro-ergovalin med smp. 221-222°C. $[\alpha]_D^{20} = -5,8^\circ$ (c = 1 i kloroform).

Fremstillingen av det som utgangsprodukt anvendte 2-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydrokso-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin beskrives i de følgende trinn a) til i).

a) N-benzyloksykarbonyl-L-prolyl-L-valin-metylester.

98,4 g (0,75 mol) L-valin-metylester (kokepunkt 60°C/11 Torr) og 187,5 g (0,75 mol) N-benzyloksykarbonyl-L-prolin ble ført ned i 750 ml abs. eter, og dertil ble det under god omrøring i løpet av 30 min. tildryppet 171,0 g (0,83 mol) N,N'-disykloheksylkarbodiimid i 250 ml abs. eter, hvorved temperaturen steg jevnt til 35°C og det falt ut et bunnfall av N,N'-disykloheksylurinstoff. Deretter ble det oppvarmet til koking i 1 time, reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt og det utskilte N,N'-disykloheksylurinstoff ble frafiltrert. For fjernelse av ikke omsatt utgangsmaterial vaskes det med eter fortynnete filtrat 2 ganger med hver gang 500 ml 1 N NaHCO₃-oppløsning, deretter likeledes 2 ganger med den samme mengde 1 N HCl og deretter nøytralt med vann. Etter etterekstraksjonen av de vandige faser med to ganger 1 liter eter tørres de eteriske oppløsninger og oppløsningsmidlet avdampes, hvorved det fremkommer en fargeløs, seig olje $n_D^{20} = 1,5115$, som, da N-benzyloksy-karbonyl-L-prolyl-L-valin-metylester ikke kan krystalliseres uten ytterligere rensing, videre forarbeides.

b) 1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin

25,5 g (0,070 mol) rå N-benzyloksykarbonyl-L-prolyl-L-valin-metylester hydreres med 10 g palladium-kull-katalysator (5% Pd) i 150 ml eddikester og 100 ml iseddik. Etter at hydrogenopptagningen er stoppet evakueres hydreringskolben og det hydreres videre, hvorved det på nytt adsorberes hydrogen. Total opptagning, 1360 ml H₂. Når det ikke lenger opptas noe hydrogen frafiltreres katalysatoren, oppløsningsmidlet fjernes og den oljeaktige rest oppvarmes i høyvakuum i 4 timer ved 120-130°C, hvorved det etter omtrent 1 time inntrekrystallisasjon. Etter omkrystallisering fra eddikester fås rent 1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin med smp. 190-192°C, fargeløse små nåler, $n_D^{20} = 1,59$ (c = 0,7 i etanol).

c) 2-(2-benzyloksy-2-metyl-O-etyl-malonyl)-1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin.

58,8 g (0,3 mol) 1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin oppslemmes i 40 ml abs. dioksan og tilsettes 23,7 g (0,3 mol) abs. pyridin. Til denne blanding tildryppes ved -10°C i løpet av 10 min. 81 g (0,3 mol) metyl-benzyloksymalonsyre-halvesterklorid og deretter oppvarmes $1\frac{1}{2}$ time under omrøring ved 70°C . Etter avkjøling uthelles reaksjonsblandingen i is, det tilsettes et overskudd av 2 N HCl og det ekstraheres 3 ganger med eter. De eteriske oppløsninger vaskes først med natriumhydrogenkarbonatoppløsning, deretter med vann. Etter tørring av eteroppløsningen med Na_2SO_4 og fjerning av oppløsningsmidlet fås et rent krystallint råprodukt som omkrystallisert fra eter gir 2-(2-benzyloksy-2-metyl-O-etyl-malonyl)-1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin med smp. $110-111^{\circ}\text{C}$. Fra morlutene utvinnes ved gjentatt krystallisasjon ytterligere mengder acyleringsprodukt med smp. $104-105^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +138^{\circ}$ (i etanol).

d) 2-etoksykarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin.

20 g (46,4 millimol) 2-(2-benzyloksy-2-metyl-O-etyl-malonyl)-1,4-diokso-3-isopropyl-oktahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin hydreres i 200 ml abs. eddikester ved 20 g forhydrert palladium på aktivkull (5% Pd) som katalysator ved 20°C og normaltrykk. Etter opptagning av den teoretiske mengde hydrogen (omtrent 15 timer) stopper hydreringen opp. Deretter frafiltreres katalysatoren, det ettervaskes godt med eddikester og oppløsningsmidlet fjernes i vakuum. Resten gir etter gjentatte omkrystalliseringer fra isopropyleter rent 2-etoksykarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo-10-[2,1-c]pyrazin med smp. $104-105^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7^{\circ}\text{C}$ (c = 2 i etanol).

UV.-spektrum: $\lambda_{\text{maks}} = 200,5 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,17$ i etanol).

e) 2-karboksy-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin.

52,5 g (0,154 mol) finpulverisert 2-etoksykarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin

119143

løses ved romtemperatur i 230 ml 1 N NaOH og får henstå i 2 timer. For å frigjøre det dannede 2-karboksy-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydrooksozolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin, innstilles surt med 60 ml 4 N HCl, hvorved den allerede nesten helt analyserene resten ennå en gang fra metanol/vann: fargeløse nåler med smp. 187-188°C, $[\alpha]_D^{20} = -16,5^\circ$ (c = 2,2 i pyridin). UV.-spektrum: $\lambda_{\text{maks}} = 201 \text{ m}\mu$ (log $\epsilon = 4,16$ i etanol).

f) 2-klorkarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin.

15,6 g (50 millimol) finpulverisert 2-karboksy-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin oppslemmes i 250 ml abs. eter og denne oppslemming tilsettes prosjonsvis ialt 20,8 g nysublimert fosforpentaklorid. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i 1½ time ved romtemperatur, og den utskilte rest av syrekloridet frafiltreres fra eteroppløsningen, vaskes godt med abs. eter og tørres ved 20°C i høyvakuum: 2-klorkarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin, smp. 133-134°C (spalting), $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ (c = 1 i CHCl₃).

g) 2-azidokarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin.

18,7 g (56,5 millimol 2-klorkarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin oppløses ved romtemperatur i metanolfri abs. aceton og oppløsningen tilsettes 7,3 g natriumazid i 18 ml vann, hvorved en del av NaN₃ ved sammenføring av de to oppløsninger utkrystalliserer på nytt. Oppslemmingen omrøres i ½ time ved 20°C og inndampes deretter nesten helt til tørrhet ved 20°C i en rotasjonsfordamper. Resten utrystes mellom iskald NaHCO₃-oppløsning og metylenklorid og bikarbonatoppløsningen ekstraheres ytterligere to ganger med metylenklorid. Metylenkloridoppløsningen av 2-azidokarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin ettervaskes 1 gang med isvann, tørres godt og oppløsningsmidlet fjernes på grunn av azidets tendens til spalting ved 20°C i vakuum. Krystalint 2-azidokarbonyl-2-

metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin fås ved omkrystallisasjon fra metylenklorid/petroleter. Fine, vattaktige små nåler, smp. 98°C (spalting), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22^{\circ}$ ($c = 1$ i CHCl_3). IR.-spektrum: viktigste bånd ved 3480-3400 bredt, 2250, 2190, 2145, 1721, 1686 og 1650 cm^{-1} (i CH_2Cl_2).

h) 2-N-benzylloksykarbonyl-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin.

6,5 g (19,2 millimol) 2-azidokarbonyl-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin og 6,5 ml abs. benzylalkohol oppvarmes under tilbaketilføring til koking i 40 ml abs. kloroform i 1 time. Deretter befries reaksjonsblandingen fra lettflyktige bestanddeler og deretter fjernes også den største del av overskuddet av benzylalkohol i høyvakuum. Resten gir etter omkrystallisasjon fra eddikester 2-N-benzylloksykarbonyl-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin med smp. $187 - 188^{\circ}\text{C}$. En prøve derav omkrystalliseres flere ganger fra eddikester for analyse, hvorved smeltepunktet stiger til $190 - 191^{\circ}\text{C}$. Fargeløse prisme, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13^{\circ}$ ($c = 2$ i etanol).

i) 2-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydroklorid.

3,7 g (8,86 millimol) 2-benzylloksykarbonyl-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin løses i 50 ml abs. metanol og denne oppløsning tilsettes til en oppslemming av 5 g forhydrert palladium-aktivkull-katalysator (5% Pd) i 50 ml abs. metanol. Umiddelbart før hydreringen tilsettes til denne blanding ennå 11 ml av en elleveprosentig oppløsning av HCl i abs. metanol, og det hydreres så hurtig som mulig. Etter avslutning av hydreringen frafiltreres katalysatoren, filtratet inndampes ved ca. 20°C til ca. 20 ml og det fortynnes med abs. eter hvorpå 2-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydroklorid utkrystalliserer hurtig. Det frafiltreres, bunnfallet ettervaskes godt med abs. eter og tørres ved 20°C i høyvakuum: fargeløst til svakt grønnfarget mikrokrySTALLinsk pulver. Smp. 163°C (spalting).

Eksempel 2: 9,10-dihydroergovalin

En oppløsning av 2 g ergovalin i 50 ccm etanol hydreres i nærvær av 2 g 5% palladium på aktivert aluminiumoksyd. Etter opptagning av den teoretisk beregnede mengde hydrogen avbrytes hydreringen, katalysatoren frafiltreres, oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum og resten omkrystalliseres fra en liten mengde etanol/eddikester. Det fås fargeløse små staver med smp. $221-222^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -5,8^{\circ}$ ($c = 1$ i kloroform), Keller's fargereaksjon: blå med violett skjær, UV-spektrum $\lambda_{\text{maks}} = 223 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,51$, $280 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,84$), $291 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,75$), minima ved $244,5$ og $288,5 \text{ m}\mu$.

9,10-dihydroergovalin-metansulfonat:

Smp. $208-209^{\circ}\text{C}$ (spalting, $[\alpha]_D^{20} = -5^{\circ}$ ($c = 2$ i etanol).

Det som utgangsprodukt anvendte ergovalin kan fremstilles på følgende måte:

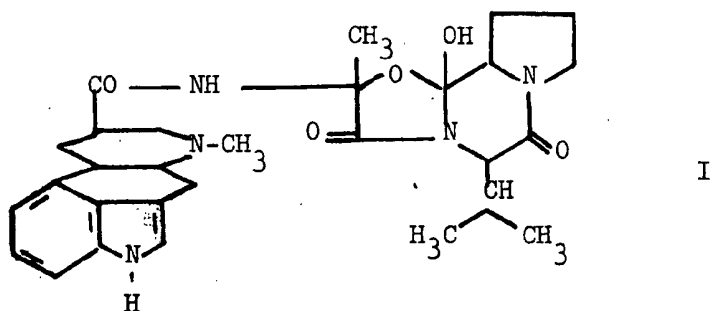
2,0 g (6,25 millimol) 2-amino-2-metyl-5-isopropyl-10b-hydroksy-3,6-diokso-oktahydro-oksazolo[3,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazin-hydroklorid og 5 g (12,4 millimol) d-lysergsyreklorid-hydroklorid oppslemmes i 40 ml abs. metylenklorid, blandingen avkjøles til 0°C og ved denne temperatur tilsettes på en gang 22 ml abs. pyridin. Deretter omrøres ennå $\frac{1}{2}$ time ved 0°C , oppvarmes til 20°C og reaksjonen får reagere ferdig i 1 time ved denne temperatur. For opparbeidelse fortynnes reaksjonsblandingen med metylenklorid og metylenklorid-oppløsningen ekstraheres først med mettet sodaoppløsning, deretter 2 ganger med vann. De vandige faser utrystes ytterligere 2 ganger med metylenklorid, metylenklorid-oppløsningene som er vasket nøytralt forenes, tørres med Na_2SO_4 , og oppløsningsmidlet fjernes i vakuum. Råproduktet erholdes som en brun harpiks, hvorav man ved omkrystallisering fra metanol direkte kan fraskille ergovalinin. Etter flere gangers omkrystallisering fra metanol er ergovalininet tynnskiktkromatografisk rent i form av fargeløse, rettvinklede plater. Smp. $221 - 222^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +419^{\circ}$ ($c = 0,3$ i kloroform), $[\alpha]_D^{20} = +438^{\circ}$ ($c = 0,5$ i pyridin), Keller's fargereaksjon blå, UV-spektrum $\lambda_{\text{maks}} = 239 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,32$) og $311 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,93$). Minima ved 230 og $268,5 \text{ m}\mu$.

Morluten fra krystallisasjonen kromatograferes på 95 g aluminiumoksyd "Merck". Ytterligere ergovalinin elueres fra søylen med metylenklorid og 0.1% metanol, idet dette følges av blandingsfraksjoner av ergovalin og ergovalinin. Praktisk rent ergovalin kan vaskes ut av søylen med metylenklorid og 0,2 til 0,5% metanol, idet forbindelsen etter krystallisasjon fra eddikester fås tynnskiktskromatografisk ren i form av praktisk fargeløse, fine små nåler, smp. 177-178°C (spalting), $[\alpha]_D^{20} = -143^\circ$ (c = 0,6 i kloroform), $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (c = 0,6 i pyridin). UV-spektrum $\lambda_{\text{maks}} = 241 \text{ m}\mu$ (log ϵ 4,32) og 311,5 m μ (log ϵ 3,97), Minima ved 232 og 269,5 m μ).

Ergovalin-sulfat: fine vattlignende nåler fra metanol. Smp. 205-206°C (spalting) $[\alpha]_D^{20} = +100,5^\circ$ (c=0,5 i vann).

PATENTKRAV

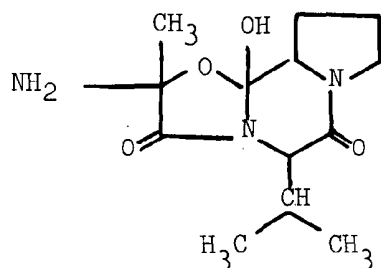
Fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktivt 9,10-dihydro-ergovalin med formel I



og dets syreaddisjonssalter, karakterisert ved at et reaksjonsdyktig funksjonelt derivat av 9,10-dihydro-d-lysergsyre kondenseres med et salt av forbindelsen med formel II

119143

14



II

eller ergovalin hydreres katalytisk og det således erholdte
9,10-dihydroergovalin overføres eventuelt i sine syreaddisjons-
salter.

Anførte publikasjoner:

Svensk patent nr. 175.401
Helv. Chim. Acta, 47, 1964, p. 1911-1921
Belgisk patent nr. 617.451, 639.632