

(19) HU  
MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

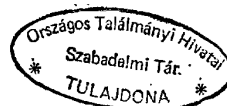
(11) (13)  
**193780 B**

(22) A bejelentés napja: 85.06.21. (21) 2445/85

(51) Int.Cl.  
C 07 D 457/02  
A 61 K 31/48

(41) (42) A közzététel napja: 1987.03.30.

(45) Megjelent: 1989.04.24.



(72) Feltalálók:  
dr.MEGYERI Gábor, 14%, dr.KEVE Tibor,  
10%, dr.STEFKÓ Béla, 9%, dr.GALAMBOS  
János, 5%, BOGSCH Érik, 6%, KASSAI Fe-  
rencné, 4%, dr.TRISCHLER Ferenc, 2%,  
dr.SZPORNY László, 5%, dr.KÁRPÁTI  
Egon, 6%, dr.PÁLOSI Éva, 6%, dr.GROÓ Dó-  
ra, 6%, dr.SZOMBATHELYI Zsolt, 6%, KISS  
Béla, 7%, dr.LASZLOVSZKY István, 7%, LA-  
PIS Erzsébet, 7%, Budapest

(73) Szabadalmaz:  
Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

## (54) ELJÁRÁS 2-HALOGÉN-6-METIL-ERGOL-9-ÉN SZÁRMAZÉKOK ÉS SAVADDÍCIÓS SÓIK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

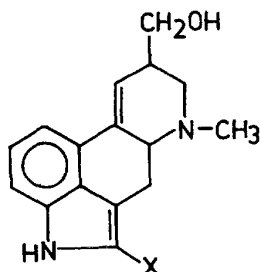
### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a D<sub>2</sub> receptor  
blokkoló hatású, új (I) általános képletű —  
ahol X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom —  
új 2-halogén-6-metil-ergol-9-én származékok  
és savaddíciós sóik előállítására oly módon,  
hogy

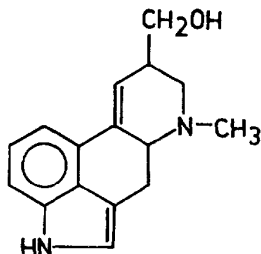
- a (IIa) képletű lizergolt (6-metil-8-hidr-  
oximetil-ergol-9-ént) halogénezzük,  
vagy
- a (IIb) általános képletű új 2-halogén-

-elimoklavint — ahol X jelentése klór-,  
bróm- vagy jódatom — alumínium-oxid  
katalizátor jelenlétében, valamely aro-  
más szénhidrogénben, előnyösen toluol-  
ban forraljuk,

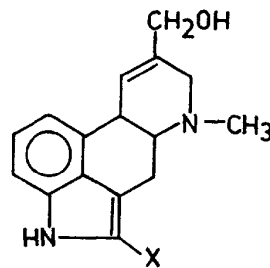
és kívánt esetben az a.) vagy b.) eljárással  
kapott (I) általános képletű 2-halogén-6-me-  
til-ergol-9-én származékokat savaddíciós sóvá  
alakítjuk.



(I)



(II a)



(II b)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű — ahol

X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom — új 2-halogén-6-metil-ergol-9-én-származékok és savaddíciós sóik előállítására oly módon, hogy

- a.) a (IIa) képletű lizergolt (6-metil-8-hidroximetil-ergol-9-ént) halogénezzük,
- b.) a (IIb) általános képletű új 2-halogén-elimoklavint — ahol X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom — alumínium-oxid katalizátor jelenlétében, valamely aromás szénhidrogénben, előnyösen toluolban forraljuk,

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű 2-halogén-6-metil-ergol-9-én-származékokat savaddíciós sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárásokkal előállított (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag aktívak, ezért a találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületeket vagy savaddíciós sóikat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is.

A találmány szerinti eljárásokkal előállított (I) általános képletű vegyületek újak, amelyek értékes gyógyhatással, főként D<sub>2</sub>-receptor blokkoló hatással rendelkeznek, továbbá lehetséges intermedierek a NICERGOLIN (10 $\alpha$ -metoxi-1,6-dimetil-ergolin-8 $\beta$ -metanol-5-bróm-nikotinát) szintézisének. A Nicergolin ismert perifériás értágító.

A D<sub>2</sub>-receptor kötési vizsgálatokat Seeman módszerével (P. Seeman: Dopamin receptor measurement with [<sup>3</sup>H]-ligands, Methods in Biogenic Amine Research, Ed. by S. Parvez, T. Nagatsu, I. Nagatsu and H. Parvez, p. 591-622 (1983), Elsevier) vizsgáltuk. A D<sub>2</sub>-receptor kötési vizsgálatokhoz patkány striátum membránt, ligandként pedig 3H-spiroperidolt használtunk.

A vizsgálati eredmények a következő táblázatban láthatók:

| Hatóanyagok | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------------|-----------------------|
| A           | 6,3                   |
| Nicergolin  | 330                   |

A=2-klór-6-metil-8 $\beta$ -metanol-ergol-9-én maleinát. Az IC<sub>50</sub> azt a hatóanyag koncentráció értéket jelenti, amely a ligand kötődés 50%-os gátlását okozza.

A mérési eredményekből látható, hogy a találmány szerinti eljárásokkal előállított vegyületek dopaminerg hatása sokkal erősebb, mint a Nicergoliné.

A találmány szerinti a) eljárásban használt kiindulási anyag, a lizergol előállítható növényből történő extrakcióval: ezt ismerteti az 1 398 997 számú angol szabadalmi leírás. A lizergol előállítható elimoklavinból is izomerizációval [Bull. Agr. Chem. Soc. Japan 20, 95 (1956), Helv. Chim. Acta 41, 1984 (1958)]. A lizergolnak elimoklavinból izomerizációs eljárással történő ipari előállítását a 1 935 566 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás ismerteti. Az elimoklavint fém-oxid katalizátor jelenlétében, oldószerként benzolt használva, 18 óra alatt izomerizálják

át lizergollá. A leírás nem tesz említést a lizergolnak az át nem alakult elimoklavintól történő elválasztásáról, valamint nem közöl számadatot az izomerizáció termelésére vonatkozóan.

A találmány szerinti b) eljárásban kiindulási anyagként használt új 2-halogén-elimoklavín származékok előállítását a 190 920 számú magyar szabadalmi leírásban írtuk le. E szerint elimoklavint (6-metil-8-hidroximetil-ergol-8-ént) halogénezzük.

A találmány szerinti eljárásokkal előállított (I) általános képletű új 2-halogén-6-metil-ergol-9-én származékokhoz szerkezetileg leghasonlóbb 2-klór-ergolin származékok ismertek, ezek előállítását írja le a 858 633 számú belga szabadalmi leírás. Az ergolin váz 2-es szénatomjának halogénezését tionilklorid-al és bórttrifluorid-éter komplex-szel valósítják meg.

A találmány szerinti eljárásokkal előállított új halogénezett ergol-9-én származékok amellet, hogy önmagukban is értékes gyógyhatással rendelkező vegyületek, értékes intermedierek a Nicergolin szintézisben.

A találmány szerinti eljárásokkal előállított új 2-halogén-lizergol származékokból kiinduló Nicergolin előállítási eljárást a T/41 023 számon közzétett szabadalmi leírásban írjuk le. E szerint a kiindulási 2-halogén-lizergolt 2-halogén-lumilizergollá alakítjuk, majd azt metilezzük, és a kapott 1-metil-2-halogén-lumilizergolról az ergolin váz 2-he-lyén lévő klór-, bróm- vagy jódatomot redukcióval eltávolítjuk, és a kapott 1-metil-lumilizergolt észterezéssel Nicergolinná alakítjuk. A halogénezett származékokból kiindulva a szintézisút további részében a reakciók rövidebb idő alatt, jobb termeléssel mennek végbe, kevesebb melléktermék és szerkezeti izomer keletkezik, mint a 2-es szénatomon halogénatomot nem tartalmazó intermedierek esetében.

A találmány szerinti a) eljárással előállított új 2-halogén-6-metil-ergol-9-én származékok előállítása során a klórozást végezhetjük sósavgázzal telített dimetil-szulfoxiddal, vagy vízmentes tetrahidrofuranban tercier-butil-hipoklorittal.

A brómozás történhet elemi brómmal, azonban ekkor a 2-bróm-származék mellett di-, illetve tribrom-származékok is keletkeznek.

A brómozást végezhetjük 3-bróm-6-klór-2-metilimidazol (1,2-b) piradizin-bróm komplex-szel is [Heterocycles (1981) 741 16]. Legszelektívebben akkor játszódik le a brómozási reakció, ha N-bróm-szukcinimiddel végezzük. Hasonlóképpen, a jódozást legelőnyösebben N-jód-szukcinimiddel végezhetjük.

A találmány szerinti b) eljárásban 2-halogén-elimoklavínból kiindulva izomerizációval jutunk az (I) általános képletű új vegyületekhez. Munkánk során ahhoz a meglepő felismeréshez jutottunk, hogy amennyiben 2-halogén-elimoklavínból indulunk ki, alumínium-

oxid katalizátor jelenlétében, reakcióközegként valamilyen aromás szénhidrogént, így toluolt, benzolt használva a 2-halogén-lizergollá alakítható, szemben az előzőekben ismertetett 1 935 566 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban leírt 18 óráig tartó reakcióidővel. Míg a 18 órás hosszú reakcióidő alatt a 8-9 helyzetű kettős kötés átizomerizálódását az ergolén váz bomlása kíséri, eljárásunkban a lényegesen rövidebb reakcióidő természetesen csökkenti a reakció során keletkező bomlástermékek mennyiségét is. Bár a német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás nem ad termelési adatokat, nyilvánvaló, hogy a fent leírtak miatt a 2-halogén-lizergol lényegesen magasabb termeléssel nyerhető, az elimoklavin-lizergol átalakítással összehasonlítva. Az NSZK-beli szabadalmi leírás nem tesz említést a reakcióban keletkező lizergolnak és az át nem alakult elimoklavinnak egymástól történő elválasztására sem. Ezzel szemben eljárásunk meglepő előnye az, hogy nem tökéletes izomerizáció esetén a 2-halogén-lizergol vizes közegben alkalmasan választott savaddíciós sója — előnyösen foszfát sója — formájában, mint kristályos anyag kvantitatív elválasztható az át nem alakult 2-klór-elimoklavintól.

A találmányt az alábbiakban ismertetjük részletesen.

A találmány szerinti a) eljárásban lizergolból kiindulva, halogénezéssel a megfelelő 2-halogén vegyülethez, így 2-halogén-lizergolhoz jutunk. Az X helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek esetében a klórozást úgy végezzük, hogy a lizergolt dimetil-szulfoxidban oldjuk és száraz sósavgázzal telítjük, majd néhány óráig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ekkor a kiindulási vegyületek a megfelelő 2-klór vegyületté alakulnak. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízre öntjük, ammónium-hidroxiddal átlúgosítjuk, és a kivált csapadékot kiszűrjük. A klórozást végezhetjük úgy is, hogy a kiindulási lizergolt vízmentes tetrahidrofuranban oldjuk, és ehhez közben mólekvalens mennyiségű tercier-butil-hipokloritot adunk. A reakcióelegyet körülbelül 20 percig szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, és oszlop-kromatográfián tisztítjuk.

Az X helyén brómatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek esetében a brómozási reakciót előnyösen N-bróm-szukcinimiddel végezzük. A reakciót éter típusú oldószerben, előnyösen dioxánban 20-60°C hőmérsékleten hajtjuk végre oly módon, hogy a kiindulási lizergolt dioxánban melegen oldjuk, majd keverés közben ehhez csepegtetjük az N-bróm-szukcinimid dioxános oldatát. A reakció 60°C-on körülbelül 30 perc alatt lejátszódik, a reakcióelegyet lúgosítjuk és vákuumban bepároljuk, majd a 2-bróm-származékokat oszlop-kromatográfián izoláljuk. Az X helyén jódatomot tartalmazó (I) általános

képletű vegyületek esetében a jódozási reakciót előnyösen N-jód-szukcinimiddel végezzük. A reakciót valamilyen aprotikus oldószerben, előnyösen a brómozási reakcióhoz hasonlóan hajtjuk végre.

A találmány szerinti b) eljárás során a kiindulási 2-halogén-elimoklavin származékot izomerizációval alakítjuk a kívánt (I) általános képletű 2-halogén-6-metil-ergol-9-én származékká. Az izomerizációs reakcióban előnyösen aktivált alumínium-oxid katalizátort használunk, melynek víztartalmát aktivitásának meghatározása után számított víz hozzáadásával, vagy a vízfeleslegnek azeotrop desztillációval vagy szárítással történő eltávolításával állítjuk be a kívánt 0,01-3% közötti értékre.

A kiindulási anyagot és a katalizátort valamilyen aromás szénhidrogénben, így benzolban vagy toluolban, előnyösen toluolban szuszpendálva, 15 perces forralás után az izomerizációs reakció lejátszódik. A kiszűrt katalizátorról a terméket valamilyen alifás alkohollal, előnyösen metilalkohollal leoldjuk, és a szerves fázis vákuumban való bepárlása után kapjuk meg a kívánt 2-halogén-6-metil-ergol-9-én származékot.

A találmány szerinti a) és b) eljárásokkal előállított (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben átkristályosítással tisztítjuk, vagy kívánt esetben valamilyen savval savaddíciós sókká alakítjuk.

Az átkristályosítást valamilyen alifás alkohollal előnyösen etanolból, vagy alifás alkohol és valamilyen klórozott szénhidrogén elegyből, így kloroform:etanol 1:2 arányú elegyből végezzük.

A sóképzést valamilyen szerves oldószerben vagy vízben, vagy ezek elegyében, így valamilyen alifás alkoholban, éterben, acetonban, etilacetátban, acetonitrilben, előnyösen vízben végezzük úgy, hogy az I általános képletű 2-halogén-6-metil-ergol-9-én bázist a fenti oldószerek valamelyikének híg — 3-5%-os — savas oldatában, 80-90°C hőmérsékleten oldjuk, ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre visszahűtjük, ekkor a savaddíciós sók kiválnak és szűréssel elkülöníthetők. A sóképzéshez egy-, illetve több-bázisú szerves vagy szervetlen savakat, így foszforsavat, ecetsavat, metánszulfonsavat, kámforszulfonsavat, kénsavat, perklórsavat, maleinsavat, borkósavat, előnyösen foszforsavat használunk.

Az (I) általános képletű hatóanyagot a gyógyászatban szokásos parenterális vagy enterális adagolásra alkalmas, nem toxikus, inert szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. Hordozóanyagként például vizet, zselatint, laktózt, tejcukrot, keményítőt, pektint, magnézium-sztearátot, sztearinsavat, talkumot, növényi olajokat, mint amilyen a földimogyoróolaj, olívaolaj, stb. használhatunk. A

hatóanyagot a szokásos gyógyászati készítmények formájában, így különösen szilárd alakban, például tableta, draszté, kapszula, pirula, kúp, stb. formájában készíthetjük ki. A szilárd vivőanyag mennyisége széles tartományon belül változhat, előnyösen körülbelül 25 mg és 1 g közötti érték. A készítmények adott esetben szokásos gyógyászati segédanyagokat, például tartósítószerket, stabilizálószereket, nedvesítőszerket, emulgeálószereket, stb. is tartalmazhatnak. Elkészítésük a gyógyszeriparban szokásos módszerekkel történhet. A készítményeket további szokásos gyógyszer technológiai műveleteknek, például sterilizációnak is alávetethetjük.

Az alább következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

#### 1. példa

##### 2-klór-elimoklavín

10 g elimoklavint 1500 ml tetrahydrofuránban szuszpendálunk és 60°C hőmérsékleten keverés közben oldjuk. A feloldhatatlan részt szűrjük, és a szobahőmérsékletre visszahűtött tetrahydrofurános oldathoz molekulavilens mennyiségű tercier-butil-hipokloritot adunk. 20 perc keverés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, majd Kieselgel 60 töltetű oszlopon kloroform:metanol 8:20 eleggyel kromatografáljuk.

Termelés: 7,9 g, 70%.

Olvadáspont: 199°C.

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2,45 (sz; 3H; N-CH<sub>3</sub>)  
3,95 (sz; 2H; -CH<sub>2</sub>-OH)  
6,24 (sz; 1H; olefin)  
6,89 (m; 3H; aromás hidrogének)

IR: (KBr cm<sup>-1</sup>) 3180 (indol-NH), 780 (aromás halogén)

Elemanalízis:

Cl: számított: 12,15% C: számított 66,66%  
talált: 12,28% talált: 66,94%

UV=λ<sub>max</sub>=287 nm.

#### 2. példa

##### 2-bróm-elimoklavín

3 g vízmentes elimoklavint 60°C-on 500 ml vízmentes dioxánban oldunk, és állandó keverés mellett ehhez csepegtetjük 2,5 g N-bróm-szukcinimid dioxános oldatát. A reakcióelegyet 30 percig keverjük 60°C-on, majd trietilaminnal pH=8-ra lúgosítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A 2-bróm-elimoklavint Kieselgel 60 töltetű oszlopon kloroform:metanol 80:20 eluenssel kromatografálva izoláljuk, és acetontól kristályosítjuk.

Termelés: 2,4 g, 60%.

Olvadáspont: 216°C.

#### 3. példa

##### 2-jód-elimoklavín

3 g vízmentes elimoklavint 60°C-on 500 ml vízmentes dioxánban oldunk, és állandó keverés mellett ehhez csepegtetünk 3,0 g N-

-jód-szukcinimid 90 ml absz. dioxánban készült oldatát. A reakcióelegyet 30 percig keverjük 60°C-on, majd trietilaminnal pH=8-ra lúgosítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A 2-jód-elimoklavint Kieselgel 60 töltetű oszlopon kloroform-metanol=8:2 arányú eluenssel kromatografáljuk, majd a terméket kristályosítjuk.

Termelés: 2,0 g, 45%.

#### 4. példa

##### 2-klór-lizergol

1 g lizergolt 40 ml vízmentes dimetilszulfidban oldunk, majd ezt az oldatot száraz sósavgázzal telítjük, ügyelve arra, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne menjen 30°C fölé. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követjük. A kiindulási anyag elfogyása után a sósavas dimetilszulfid-oxidos oldatot 200 ml jeges vízre öntjük és pH-ját ammónium-hidroxiddal pH=7 értékre állítjuk be. A kivált csapadékot szűrjük, vákuumban szárítjuk, és szükség esetén Kieselgel 60 töltetű oszlopon kloroform:metanol 80:20 eluenssel oszlop-kromatografáljuk.

Termelés: 1 g, 60%.

Olvadáspont: 207°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-D<sub>6</sub>) ppm.

2,45 (sz; 3H; N-CH<sub>3</sub>)

3,55 (d; 2H; -CH<sub>2</sub>-OH)

6,25 (sz; 1H; olefin)

6,97 (sz; 3H; aromás hidrogének)

IR: (KBr) cm<sup>-1</sup> 3160 (indol-NH); 780 (aromás halogén)

#### 5. példa

##### 2-klór-lizergol

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 10 g lizergolt használva.

Termelés: 9,0 g, 80%.

A fizikai adatok minden tekintetben megegyeznek a 4. példában megadott adatokkal.

#### 6. példa

##### 2-klór-lizergol

1 g 2-klór-elimoklavint 10 g Brockman I. aktivitású alumíniumoxiddal 70 ml toluolban szuszpendálunk. A reakcióelegyet 15 percig forraljuk, majd visszahűtjük szobahőmérsékletre és az alumíniumoxidot kiszűrjük. A kiszűrt katalizátort háromszor 50 ml metilalkohollal 40-50°C-on keverjük és szűrjük.

Az egyesített szerves fázist vákuumban bepároljuk. A fizikai adatok minden tekintetben megegyeznek a 4. példában megadott fizikai adatokkal.

#### 7. példa

##### 2-klór-lizergol-foszfát

1 g 2-klór-elimoklavint a 6. példában leírtak szerint izomerizálunk és a terméket kristályosítás nélkül izoláljuk. Bepárlás után az oldószermentes bepárlási maradékot (0,8 g) forrón, 80-90°C-on 70 ml 4%-os foszforsav oldatban oldjuk. A 2-klór-lizergol foszfátot a

foszforsavas oldatból 0-5°C-ra hűtve kristályosítjuk és a kristályokat szűrjük.  
Termelés: 0,8 g, 75%.  
Olvadáspont: 248°C.  
Eutektikus olvadáspont dicián-diamidban: 189°C.

## 8. példa

## 2-klór-lizergol-foszfát

0,5 g 2-klór-elimoklavint a 6. példa szerint izomerizáljuk. A lehűtött reakcióelegyből az alumíniumoxidot kiszűrjük, és a kiszűrt katalizátort 80-90°C-on 15 percig keverjük háromszor 50 ml 4%-os foszforsav oldattal. A foszforsavas oldatot forrón szűrjük, és 0-5°C közé hűtve a 2-klór-lizergol-foszfát kikristályosodik.

Termelés: 0,4 g, 60%.

Az olvadáspont a 7. példában megadottal megegyező.

## 9. példa

## 2-bróm-lizergol

3 g vízmentes lizergolt 60°C-on 50 ml vízmentes dioxánban oldunk és a 8. példában megadottak szerint brómozunk. Ezután izoláljuk a 2-bróm-lizergolt. A 2-bróm-lizergolt acetonnitrilből kristályosítjuk.

Termelés: 2,2 g, 55%.

Olvadáspont: 193°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) ppm.

2,48 (sz; 3H; N-CH<sub>3</sub>)

3,55 (d; 2H; -CH<sub>2</sub>-OH)

6,28 (sz; 1H; olefin)

6,47 (sz; 3H; aromás hidrogének)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3400 (hidroxil)

3180 (indol NH)

1610 (aromás mag)

UV=λ<sub>max</sub>=313 nm.

## 10. példa

## 2-bróm-lizergol

1 g 2-bróm-elimoklavint 10 g Brockman I aktivitású alumíniumoxiddal 70 ml toluolban szuszpendálunk. A reakcióelegyet 60 percig forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és az alumíniumoxidot kiszűrjük. Az egyesített szerves fázist vákuumban bepároljuk.

Termelés: 0,6 g, 60%.

A fizikai adatok minden tekintetben megegyeznek a 9. példában megadottakkal.

## 11. példa

## 2-bróm-lizergol-foszfát

Az 1 g 2-bróm-elimoklavint a 10. példában megadottak szerint izomerizáljuk, és a terméket kristályosítás nélkül izoláljuk. Bepárlás után az oldószermentes bepárlási maradékot (0,6 g) forrón, 80-90°C-on 60 ml 4%-os foszforsav oldatban oldjuk. A 2-bróm-lizergol-foszfátot a foszforsavas oldatból 0-5°C-ra hűtve kristályosítjuk, és a kristályokat szűrjük.

Termelés: 0,62 g, 80%.

Eutektikus olvadáspont dicián-diamidban: 191°C.

## 12. példa

## 2-bróm-lizergol-foszfát

1 g 2-bróm-elimoklavint a 10. példában leírtak szerint izomerizálunk. A lehűtött reakcióelegyből a kiszűrt katalizátort háromszor 50 ml 4%-os foszforsav oldattal 80-90°C-on 15 percig keverjük. A foszforsav oldatot frissen szűrjük és a 2-bróm-lizergol-foszfátot a savas oldatból 0-5°C-os hőmérsékleten kristályosítjuk.

Termelés: 0,64 g, 50%.

Az olvadáspont megegyezik a 11. példában megadottal.

## 13. példa

## 2-jód-lizergol

3 g vízmentes lizergolt 60°C-on 600 ml vízmentes dioxánban oldunk, és a 3. példa szerint eljárva reagáltatjuk 3,0 g N-jód-szukcinimiddel. A továbbiakban is mindenben a 3. példában leírtak szerint járunk el.

Termelés: 2,15 g, 48%.

Olvadáspont:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

2,46 (sz; 3H; N-CH<sub>3</sub>)

3,97 (sz; 2H; CH<sub>2</sub>OH)

6,29 (sz; 1H; olefin)

6,96 (m; 3H; aromás hidrogének)

UV=λ<sub>max</sub>=312 nm.

## 14. példa

## 2-klór-lizergol-maleinát

0,5 g (1,71 mmol) 2-klór-lizergolt oldunk 30 ml metanol és 15 ml metilénklorid elegyében, majd hozzáadunk 0,2 g (1,72 mmol) maleinsavat. Oldódás után az elegyet csökkentett nyomáson oldószermentesítjük. A szárazmaradékot 50 ml dietiléterrel eldörzsöljük, a kivált anyagot szűrjük, éterrel mossuk, majd szárítjuk.

Termelés: 0,65 g, 93%.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+67,82 (c=1; metanol:víz=1:1)

Olvadáspont: 192-194°C (Boetius)

pH=4,63 (1%-os oldat víz:metanol=1:1-ben)

## 15. példa

## 2-jód-lizergol

1 g 2-jód-elimoklavint az 5. példa szerint eljárva alakítunk át 2-jód-lizergollá.

Termelés: 0,51 g, 51%.

A fizikai adatok a 14. példában megadott fizikai adatokkal megegyeznek.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű új 2-halogén-6-metil-ergol-9-én származékok — ahol

X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom — és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a.) a (IIa) képletű lizergolt halogénezzük, vagy

b.) a (IIb) általános képletű új 2-halogén-elimoklavint — ahol X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom — alumínium-oxid

9

katalizátor jelenlétében, valamely aro-  
más szénhidrogénben, előnyösen toluol-  
ban forraljuk,  
és kívánt esetben a kapott (I) általános  
képletű 2-halogén-6-metil-ergol-9-én  
származékokat savaddíciós sóvá alakít-  
juk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal*  
*jellemezve*, hogy a halogénezést sósavgázzal  
telített dimetil-szulfoxiddal végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal*  
*jellemezve*, hogy a halogénezést tercier-butil-  
hipoklorittal végezzük.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal*

10

*jellemezve*, hogy a halogénezést N-bróm-szuk-  
cinimiddel végezzük.

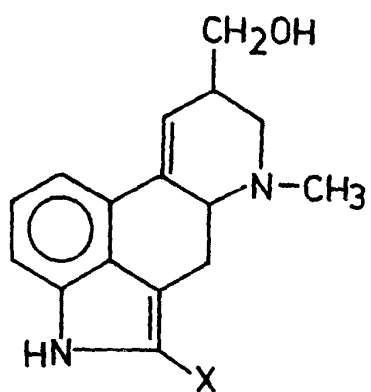
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal*  
*jellemezve*, hogy a halogénezést N-jód-szuk-  
cinimiddel végezzük.

6. Eljárás hatóanyagként az (I) általános  
képletű vegyületeket — ahol X jelentése az 1.  
igénypontban megadott — vagy savaddíciós  
sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények  
előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1.  
igénypont szerint előállított hatóanyagot vagy  
savaddíciós sóját, a gyógyszeriparban szoká-  
sosan használt hordozó és/vagy segédanya-  
gokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé  
alakítjuk.

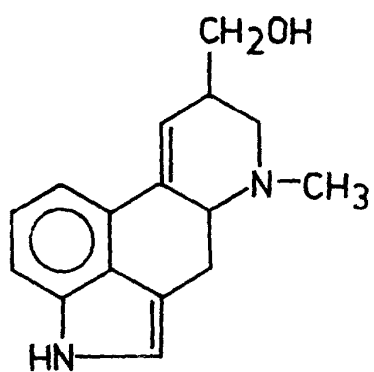
---

I lap képletekkel

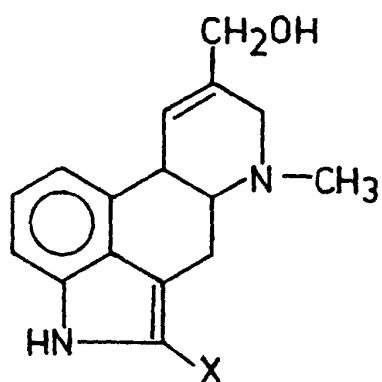
---

Int.Cl<sub>4</sub> C 07 D 457/02; A 61 K 31/48

(I)



(II a)



(II b)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 894. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod