



Nederland

⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8600430

⑲ NL

⑤4 Ergoline-derivaten en preparaten die ze bevatten.

⑤1 Int.Cl⁴.: C07D 457/02, A61K 31/48.

⑦1 Aanvrager: Maruko Seiyaku Co., Ltd. te Nagoya, Japan.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8600430.

②2 Ingediend 20 februari 1986.

③2 Voorrang vanaf 21 februari 1985, 28 december 1985.

③3 Land van voorrang: Japan (JP).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 33430/85 , 299203/85 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 16 september 1986.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Ergoline-derivaten en preparaten die ze bevatten.

Deze uitvinding betreft nieuwe ergoline-derivaten en hun zuuradditiezouten, die nuttig zijn als farmaceutica. Meer in het bijzonder betreft deze uitvinding nieuwe ergoline-derivaten volgens formule 1 met uitstekende werkingen tegen te hoge bloeddruk, voor het verwijden van de bloedvaten, tegen maagzweren en het afscheiden van maagzuur, op het metabolisme van de hersenen en tegen depressies en dopamine-achtige werking, die dus nuttig zijn voor het voorkomen en behandelen van uiteenlopende ziekten zoals te hoge bloeddruk, een grote verscheidenheid van aderziekten, maagzweren, hersenafwijkingen, depressies, ziekte van Parkinson, te hoog gehalte aan prolactine, enz.

Tot nog toe zijn ergotamine en ergotometrine (moederkoorn-alkaloïden) als farmaceutica gebruikt, resp. voor de behandeling van migraine en voor het doen samentrekken van de baarmoeder. Ook zijn diverse halfsynthetische alkaloiden klinisch gebruikt, voorbeelden van zulke alkaloiden zijn methylergotmetrine (voor het doen samentrekken van de baarmoeder), dihydroergotamine (voor het behandelen van orthostatistische asthenie en migraine), dihydroergotoxine (als middel voor het verbeteren van storingen in de perifere circulatie en tegen te hoge bloeddruk) en broomcryptine (als middel voor de behandeling van acromegalie, ongestuite groei door een falende hypofyse en ziekte van Parkinson).

Deze moederkoorn-alkaloïden en daaraan verwante verbindingen hebben diverse farmaco-

logische werkingen en men weet dat ze bloeddruk verlagende, bloedvatverwijdende, maagzuurafscheiding remmende, maagzweren onderdrukkende, hersenmetabolisme verbeterende, depressies tegengaande en dopamine-achtige werkingen hebben, zoals bijvoorbeeld beschreven in "The Alkaloids" deel 15, (Academic Press, 1975), blz. 40 en daarin genoemde literatuur; Life Science, 27 (1980), 349; Brit. J. Pharmacol., 75 (1982), 143p; Arzneim.-Forsch., 29 (1979) 1227; en 29 (1979), 1213; Duitse octrooi-aanvraag 2.617.768; J. Med. Chem., 21 (1978), 754; Life Science, 29 (1981), 2227; J. Pharm. Pharmacol. 28 (1976), 563; J. Med. Chem. 17 (1974), 300, 18 (1975), 892 en 20 (1977), 1473; Experientia, 35 (1979), 1677; Brit. Med. J., 4 (1975), 442, enz.

Verder is er voor het ontwikkelen van farmaceutica met uitstekende farmacologische werkingen veel speurwerk aan alkaloiden verricht, zoals bijvoorbeeld beschreven in Collect. Czech. Chem. Commun., 39 (1974), 1768, 42 (1977), 1407 en 47 (1982), 1757; J. Pharm. Sci., 70 (1981), 1319; Experientia 28. (1972), 819; Yakuri to Chiryo (Pharmacologie en Behandeling), 12 (1984), 402; Arzneim.-Forsch., 33 (1983), 1094 en 33 (1983), 1098, de Zwitserse octrooischriften 551.975 en 551.976, het Tsjechische octrooischrift 171.570, de Duitse octrooiaanvragen 2.802.023, 2.810.774, 2.935.685, 2.935.684, 3.026.271 en 3.240.727, de Europese octrooiaanvragen 1.115, 8.802 en 56.358, de Franse octrooischriften 2.421.176, 2.434.814 en 2.479.829, de Amerikaanse octrooischriften 4.199,579 en 4.321.381, de Belgische octrooischriften 870.414 en 896.609, het Spaanse octrooischrift 508.102, en de Japanse octrooiaanvragen 53.84966, 54.115400, 55.892282, 56.156279, 57.156485, 58.194884, 58.85886 en 59.176285.

Ook zijn verbindingen met een ergolinylnyl-8-methyl-groep aan een heterocyclische vijf-ring in de Japanse octrooiaanvragen 59.206382 en 60.84286 genoemd. In de eerste daarvan zijn ver-
5 bindingen genoemd met de ergolinylnyl-8-methyl-groep direct aan het stikstofatoom van een heterocyclische vijf-ring, welke nauw verwant zijn met de verbindingen volgens de uitvinding.

Hoewel deze eerder vermelde verbindingen uitstekende farmacologische werkingen hebben voldoen ze toch niet wegens hun zwakke werkzaamheid, lage selectiviteit in hun effecten en/of hoge toxiciteit.

Na een uitvoerige studie van aan
15 moederkoorn-alkaloïden verwante verbindingen werd nu gevonden dat ergoline-derivaten volgens formule 1 en de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten daarvan uitstekende farmacologische werkingen hebben.

20 De ergoline-derivaten volgens deze uitvinding worden voorgesteld door formule 1, waarin R een heterocyclische vijf-ring voorstelt die als heteroatoom ten minste een stikstofatoom heeft en die zijn ene valentie aan dat stikstofatoom heeft, te weten één van de volgende groepen:
25 imidazolyl-1, 2-oxoxazolidinyl-3, 1-methyl-2,4-dioxoimidazolidinyl-3, pyrazolyl, 3,5-dimethylpyrazolyl, 1,2,4-triazolyl-1, tetrazolyl-1, succinimido, 2-methylimidazolyl-1, 2-ethylimidazolyl-1, 2-n-propylimidazolyl-1, 2-isopropyl-
30 imidazolyl, 2-fenylimidazolyl-1, 2-ethyl-4-methylimidazolyl-1, 5-ethoxycarbonyl-4-methylimidazolyl-1 en 4-ethoxycarbonyl-5-methylimidazolyl-1, alsmede de zuuradditie-zouten daarvan.

35 De verbindingen volgens formule 1 kunnen gemakkelijk bereid worden door een sulfo-

naat volgens formule 2 in aanwezigheid van een base zoals NaH, Na₂CO₃, K₂CO₃, enz. te laten reageren met imidazool, oxazolidinon-2, 1-methyl-imidazolidinedion-2,4, pyrazool, 3,5-dimethyl-
5 pyrazool, 1,2,4-triazool, 1-tetrazool, succinimide, 2-methylimidazool, 2-ethylimidazool, 2-n-propylimidazool, 2-isopropylimidazool, 2-fenylimidazool, 2-ethyl-4-methylimidazool of met ethyl-4-methylimidazool-5-carboxylaat. Ook kan de reactie gebeuren met een metaal-zout van de bovengenoemde heterocyclische vijftringen, zoals een natrium- of kalium-zout. In beide gevallen kan de reactie in een inert oplosmiddel gebeuren, zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxyde, hexamethylfosfortriamide, aceton, butanon, enz., bij een temperatuur tussen 30° en 120°C en met per mol sulfonaat volgens formule 2 1 mol tot een grote overmaat aan heterocyclische vijftring; de reactie vergt dan een $\frac{1}{2}$ tot 15 uur. Hetsulfonaat volgens formule
15 2 (het 6-dimethylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat) is beschreven in Helv. Chim. Acta, 41 (1958) 1984 en in Collect. Czech. Chem. Commun. 33 (1968) 577.

De verbindingen volgens formule 1
25 kunnen op de gebruikelijke wijze in farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten omgezet worden. Bij voorkeur gebruikt men daarvoor fumaarzuur, maleïnezuur, wijnsteenzuur, zoutzuur, zwavelzuur, methaansulfonzuur, e.d.

30 De verbindingen volgens formule 1 en hun zuuradditiezouten vertonen uitstekende werkingen tegen te hoge bloeddruk en voor het verwijderen van bloedvaten, tegen maagzuurafscheiding en tegen maagzweren, ze verbeteren het metabolisme van de hersenen en werken tegen depressies,
35 evenals dopamine, zoals nog uit de komende voor-

beelden XVI t/m XXI zal blijken.

Voor het toedienen van de verbindin-
gen volgens de uitvinding kunnen ze alleen of in
combinatie met andere werkzame stoffen geformu-
leerd worden tot preparaten zoals tabletten, pil-
len, korrels, poeders, capsules, zetpillen en in
ampullen, enz. Voorbeelden van andere stoffen
zijn farmaceutische dragers en verdunningsmiddelen,
smeermiddelen, desintegratiemiddelen, enz., bijv.
zetmeel, dextrine, saccharose, lactose, kiezelzuur,
carboxymethylcellulose, gelatine, polyvinylpyrro-
lidon, glycerol, agar, calciumcarbonaat, natrium-
bicarbonaat, paraffinen, cetylalkohol, stearine-
zuur-esters, kaolien, bentoniet, talk, calciumstea-
raat, magnesiumstearaat, polyethyleenglycolen,
water, ethanol, isopropanol, polypropyleenglycolen,
enz.

De dagelijkse dosering van de verbin-
dingen volgens formule 1 of hun zuuradditiezouten
varieert bij orale toediening tussen 0,05 en 20
mg per kg lichaamsgewicht. De dosering zal natuur-
lijk afhangen van de ernst van de toestand en de
soort van de te behandelen storing, enz. Deze stof-
kunnen in één enkele dosis of in meerdere keren
toegediend worden.

De uitvinding wordt nu nader toege-
licht door de volgende, niet beperkende voorbeelden.

Voorbeeld I

1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)imidazool.

Aan een mengsel van 2,0 g imidazool
en 20 ml dimethylformamide werd in kleine porties
1,0 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd, en
dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 3,0
g 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaet toegevoegd
en werd het mengsel 3 uur op een waterbad verwarmd.
Nadat men liet afkoelen werd ijswater toegevoegd,

werd het neerslag afgefiltreerd en met water uitgewassen. De aldus verkregen kristallen werden in ethanol opgelost, die oplossing werd tot ongeveer 1/3 geconcentreerd, waarna men afkoelde, zodat men

5 1,3 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze prisma's kreeg, smeltpunt $>260^{\circ}\text{C}$ (ontl.).

NMR (in CD_3OD) δ : 1,12 (1H, q, $J=11,6$ Hz), 1,80-3,05 (7H, m), 2,40 (3H, s), 3,96 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 6,63-7,20 (6H, m), 7,64 (1H, br s)

10

NMR (in $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,01 (1H, q, $J=11,9$ Hz), 1,68-2,94 (7H, m), 3,26 (1H, dd, $J=14,2, 5,4$ Hz), 3,91 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 6,57-7,23 (6H, m), 7,60 (1H, s), 10,73 (1H, br s).

15

Element-analyse: C 74,58, H 7,47, N 18,02 %.

Berekend voor $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4$: C 74,48, H 7,24, N 18,29 %.

Het fumaraat van deze verbinding bestond uit kleurloze naaldjes en had na herkristalliseren uit methanol/ethanol een smp. $205-212^{\circ}\text{C}$ (ontl.).

20

Voorbeeld II

3-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)oxazolidinon-2.

Aan een mengsel van 2,0 g oxazolidinon-2 en 15 ml dimethylformamide werd bij beetje 0,5 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd, en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 2,0 g 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd en dat mengsel werd 1 uur op een waterbad verwarmd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd en het residu werd in dichloormethaan opgenomen en gezuiverd door chromatografie over een kolom kiezelzuur (met ethylacetaat/isopropanol 1:1 als elutiemiddel). Het produkt

25

30

35

werd uit isopropanol herkristalliseerd wat 1,3 g van de in de titel genoemde verbinding als kleur-

loze naaldjes gaf, smp. $>240^{\circ}\text{C}$ (ontl.).

NMR (in CDCl_3) δ : 1,15 (1H, q, $J=11,8$ Hz), 1,82-
3,83 (12H, m), 2,47 (3H, s),
4,20-4,47 (2H, m), 6,75-7,23
(4H, m), 7,98 (1H, br).

IR (KBr) cm^{-1} : 1764 (CO)

Element-analyse: C 70,01, H 7,34, N 12,88 %

Berekend voor $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$:

C 70,13, H 7,12, N 12,91 %.

10 Voorbeeld III

1-methyl-3-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)-imidazo-
lidinedion-2,4.

15 Een mengsel van 0,5 g 6-methyl-
ergolinyl-8 β -methyl-tosylaat, 1,0 g 1-methylimi-
dazolidinedion-2,4, 1,0 g K_2CO_3 , 10 ml butanon en
10 ml dimethylformamide werd 4 uur onder roeren
en terugvloeikoeling gekookt, waarna het oplos-
middel onder verlaagde druk afgedestilleerd werd.
20 Aan het residu werd water toegevoegd en dat meng-
sel werd met dichloormethaan uitgetrokken. De
organische fase werd met water gewassen, op MgSO_4
gedroogd en drooggedampt. Het residu werd in
dichloormethaan opgenomen en gezuiverd door chroma-
tografie over een kolom silicagel (met ethylace-
25 taat en vervolgens met ethylacetaat/isopropanol
1:1 als elutiemiddelen). Het produkt werd uit
dichloormethaan/hexaan herkristalliseerd wat 0,3
g van de in de titel genoemde verbinding als kleur-
loze naaldjes met smp. $>210^{\circ}\text{C}$ (ontl.) gaf.

30 NMR (in CDCl_3) δ : 1,18 (1H, q, $J=11,8$ Hz), 1,86-

3,10 (7H, m), 2,45 (3H, s),

3,01 (3H, s), 3,38 (1H, dd,

$J = 14,4, 4,2$ Hz), 3,49 (2H, d,

$J = 6,2$ Hz), 3,87, 2H, s),

35 6,77-7,26 (4H, m), 7,88 (1H, br).

IR (in KBr) cm^{-1} : 3410 (NH), 1768 (CO), 1715 (CO).

Element-analyse: C 67,21, H 7,04, N 15,38 %

Berekend voor $C_{20}H_{24}N_4O_2 \cdot 1/12 CH_2Cl_2$:

C 67,10, H 6,78, N 15,58 %.

Voorbeeld IV

5 1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)pyrazool.

Aan een mengsel van 2,5 g pyrazool en 20 ml dimethylformamide werd bij beetjes 0,7 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd, en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 2,5 g 10 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd en dat mengsel werd 1 uur op een waterbad verwarmd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd en aan het residu werd water toegevoegd. Het neerslag werd afgefiltreerd, met water uitge- 15 wassen en uit dichloormethaan/isopropylether herkristalliseerd, wat 1,7 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze vlokken gaf; smp. 192-194°C.

NMR (in $CDCl_3$) δ : 1,15 (1H, q, J=12,5 Hz), 1,81- 20 3,10 (7H, m), 3,41 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J=14,7, 4,4 Hz), 3,85- 4,27 (2H, m), 6,24 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,69-7,17 (4H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,48 (1H, 25 d, J = 2,1 Hz), 8,13 (1H, br).

Element-analyse: C 74,56, H 7,60, N 18,08 %

Berekend voor $C_{19}H_{22}N_4$: C 74,48, H 7,24, N 18,29 %.

Voorbeeld V

30 3,5-dimethyl-1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)-pyrazool.

Aan een mengsel van 1,9 g 2,5-dimethylpyrazool en 50 ml dimethylformamide werd bij beetjes 0,7 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd, en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 2,0 g 35 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd en dat mengsel werd 3 uur op een waterbad verwarmd.

Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afge-
destilleerd en het residu werd gezuiverd door
chromatografie over een kolom silicagel (met ethyl-
acetaat/ethanol 10:1). Het produkt werd uit iso-
propanol herkristalliseerd dat 0,8 g van de in de
titel genoemde verbinding als kleurloze prisma's
gaf, smp. 187-190°C.

NMR (in CDCl_3) δ : 1,19 (1H, q, J = 12,5 Hz), 1,83-
3,11 (7H, m), 2,21 (3H, s),
2,25 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,37
(1H, dd, J=14,3, 4,1 Hz), 3,92
(2H, d-achtig), 5,76 (1H, s),
6,74-6,95 (2H, m), 7,84 (1H, br).

Voorbeeld VI

1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)-1,2,4-triazool.

Aan een mengsel van 2,0 g 1,2,4-tri-
azool en 20 ml dimethylformamide werd bij beetjes
0,4 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd, en
dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 2,0
g 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd
en dat mengsel werd 1 uur op een waterbad verwarmd.
Nadat men het mengsel had laten afkoelen werd er
water aan toegevoegd, en het neerslag werd afgefil-
treerd, met water uitgewassen en gezuiverd door
chromatografie over een kolom aluminiumoxyde
(met dichloormethaan als elutiemiddel). Het pro-
dukt werd uit methanol herkristalliseerd, wat
0,8 g van de in de titel genoemde verbinding als
kleurloze naaldjes gaf, smp. 245-253°C.

NMR (in CDCl_3) δ : 1,19 (1H, q, J = 12,9 Hz), 1,85-
3,13 (7H, m), 2,44 (3H, s), 3,37
(1H, dd, J = 14,3, 3,8 Hz),
4,14 (2H, d-achtig), 6,71-6,94
(2H, m), 6,97-7,23 (2H, m),
7,90 (1H, br), 7,93 (1H, s),
8,48 (1H, s).

Element-analyse: C 70,42, H 7,07, N 22,73 %.

Berekend voor $C_{18}H_{21}N_5$: C 70,33, H 6,89, N 22,73 %

Voorbeeld VII

1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)tetrazool.

5 Aan een mengsel van 5,1 g tetrazool
en 30 ml dimethylformamide werd bij beetje 1,7
g 50 % natriumhydride toegevoegd, en dat mengsel
werd 30 minuten geroerd. Nu werd 3,0 g 6-methyl-
ergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd, en dat
10 mengsel werd 11 uur op een waterbad verwarmd.
Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afge-
destilleerd en het residu werd gezuiverd door
chromatografie over een kolom aluminiumoxyde (met
aceton als elutiemiddel). Het produkt werd uit
15 aceton herkristalliseerd, wat 0,7 g van de in de
titel genoemde verbinding als kleurloze naaldjes
gaf, smp. 206-209°C.

NMR (in $CDCl_3$) δ : 1,26 (1H, q, J = 12,5 Hz), 1,82-
3,13 (7H, m), 2,42 (3H, s), 3,37
20 (1H, dd, J = 14,3, 3,9 Hz),
4,60 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,68-
6,92 (2H, m), 6,97-7,20 (2H, m),
7,89 (1H, br), 8,46 (1H, s).

Element-analyse: C 66,46, H 6,53, N 27,65%

25 Berekend voor $C_{17}H_{20}N_6$: C 66,21, H 6,54, N 27,25%.

Voorbeeld VIII

N-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)succinimide.

Aan een mengsel van 3,4 g succinimide
en 50 ml dimethylformamide werd bij beetje 0,8 g
30 50 % natriumhydride in olie toegevoegd, en dat
mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 2,0 g
6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd
en dat mengsel werd 30 minuten op een stoombad
verwarmd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde
35 druk afgedestilleerd en aan het residu werd water
toegevoegd. Het neerslag werd afgefiltreerd en

met water uitgewassen. De aldus verkregen kristallen werden in ethanol met houtskool behandeld en uit ethanol herkristalliseerd, wat 0,9 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze naaldjes gaf, smp. 233-238°C (ontl.).

NMR (in CDCl_3) δ : 1,19 (1H, q, $J = 11,2$ Hz), 1,82-3,10 (7H, m), 2,43 (3H, s), 2,72 (4H, s), 3,21-3,74 (3H, m), 6,70-7,20 (4H, m), 7,89 (1H, br).

Element-analyse: C 71,30, H 6,95, N 12,49%.
Berekend voor $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: C 71,19, H 6,87, N 12,45%

Voorbeeld IX

2-methyl-1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)imidazool.

Aan een mengsel van 1,2 g 2-methylimidazool en 16 ml dimethylformamide werd bij beetjes 0,8 g 50 % natriumhydride toegevoegd, en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 2,0 g 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd en dat mengsel werd 3 uur op een waterbad verwarmd. Nadat men het had laten afkoelen werd ijswater aan het reactiemengsel toegevoegd, en het neerslag werd afgefiltreerd, met water uitgewassen en gezuiverd door chromatografie over een kolom silicagel (met chloroform als elutiemiddel).

Het produkt werd uit ethanol herkristalliseerd, wat 1,1 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze naaldjes gaf, smp. >300°C (ontl.).
NMR (in CDCl_3) δ : 1,18 (1H, q, $J = 12,0$ Hz), 1,79-3,10 (7H, m), 2,41 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,37 (1H, dd, $J = 14,2, 4,2$ Hz), 3,77 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 6,74-6,93 (4H, m), 7,89 (1H, br).

Element-analyse: C 74,71, H 7,85, N 17,18%
Berekend voor $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4$: C 74,97, H 7,55, N 17,48%

Voorbeeld X

2-ethyl-1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)imidazool.

Aan een mengsel van 3,0 g 2-ethyl-
imidazool en 60 ml dimethylformamide werd bij beet-
jes 0,9 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd,
en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd
5 3,0 g 6-methylergoliny1-8 β -methyl-tosylaats toege-
voegd, en dat mengsel werd 1½ uur op een water-
bad verwarmd. Het oplosmiddel werd onder verlaag-
de druk afgedestilleerd, en het residu werd ge-
zuiverd door chromatografie over een kolom silica-
10 gel (met aceton). Het produkt werd uit methanol/
isopropanol herkristalliseerd wat 1,5 g van de
in de titel genoemde verbinding gaf, smp. 232-237°C.
NMR (in CDCl₃) δ : 1,18 (1H, q, J = 12,0 Hz), 1,38
(3H, t, J = 7,4 Hz), 1,70-3,10
15 (7H, m), 2,43 (3H, s), 2,71 (2H,
q, J = 7,4 Hz), 3,37 (1H, dd,
J = 14,4, 3,9 Hz), 3,78 (2H, d,
J = 6,9 Hz), 6,70-7,23 (6H, m),
8,30 (1H, br).

20 Element-analyse: C 75,01, H 7,86, N 16,84 %
Berekend voor C₂₁H₂₆N₄: C 75,41, H 7,84, N 16,75 %.

Voorbeeld XI

2-isopropyl-1-(6-methylergoliny1-8 β -methyl)-
imidazool.

25 Aan een mengsel van 4,0 g 2-isopropyl-
imidazool en 40 ml dimethylformamide werd bij
beetjes 0,9 g 50 % natriumhydride in olie toege-
voegd, en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu
werd 2,0 g 6-methylergoliny1-8 β -methyl-tosylaats
30 toegevoegd en dat mengsel werd 2 uur op een water-
bad verwarmd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde
druk afgedestilleerd en aan het residu werd water
toegevoegd. Het neerslag werd afgefiltreerd, met
water uitgewassen en gezuiverd door kolomchromato-
35 grafie (met aceton als elutiemiddel). De aldus
verkregen kristallen werden in methanol opgenomen

en hieraan werd isopropanol toegevoegd. Het mengsel werd geconcentreerd en men liet het afkoelen. Hieruit verkreeg men 0,6 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze naaldjes met smp. 283-288°C (ontl.).

NMR (in CDCl_3) δ : 1,18 (1H, q, $J = 11,7$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,35 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,80-3,09 (7H, m), 2,43 (3H, s), 3,37 (1H, dd, $J = 14,3, 4,4$ Hz), 3,80 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,65-7,25 (6H, m).

Element-analyse: C 76,15, H 8,39, N 16,25 %
Berekend voor $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4$: C 75,82, H 8,10, N 16,03 %.

Voorbeeld XII

1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)-2-n-propylimidazool.

Aan een mengsel van 2-n-propylimidazool en 50 ml dimethylformamide werd bij beetjes 0,68 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd, en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 2,0 g 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd en dat mengsel werd 2½ uur op een waterbad verwarmd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over aluminiumoxyde (met ethylacetaat/benzeen 1:2, en daarna met ethylacetaat als loopvloeistoffen). Het verkregen product werd uit aceton/hexaan herkristalliseerd, wat 0,8 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze naaldjes gaf, smp. 223-227°C (ontl.).

NMR (in CDCl_3) δ : 1,01 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,17 (1H, q, $J = 12,0$ Hz), 1,60-3,12 (11H, m), 2,43 (3H, s), 3,37 (1H, dd, $J = 14,4, 3,8$ Hz), 3,78 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,71-7,25 (6H, m), 7,94 (1H, br).

Voorbeeld XIII

2-fenyl-1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)imidazool.

Aan een mengsel van 10,5 g 2-fenyl-
imidazool en 60 ml dimethylformamide werd bij beet-
jes 1,0 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd,
en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd
3,5 g 6-methylergolinyl-8 β -tosylaat toegevoegd, en
dat mengsel werd 2 uur op een waterbad verwarmd.
Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedes-
tilleerd, en het residu werd gezuiverd door chroma-
tografie over een kolom silicagel (met aceton). Het
aldus verkregen produkt werd in dichloormethaan
met houtskool behandeld en uit dichloormethaan/
isopropylacetaat herkristalliseerd, wat 1,0 g van
de in de titel genoemde verbinding als kleurloze
prisma's gaf; smp. 193-195°C.

NMR (in CDCl₃) δ : 1,03 (1H, q, J = 12,0 Hz), 1,58-
3,04 (7H, m), 2,39 (3H, m), 3,34
(1H, dd, J = 14,7, 3,9 Hz),
3,97 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,62-
6,88 (2H, m), 6,94-7,24 (4H, m),
7,28-7,67 (5H, m), 8,04 (1H, br).

Element-analyse: C 77,10, H 6,96, N 14,34 %
Berekend voor C₂₅H₂₆N₄: C 77,10, H 6,75, N 14,33 %.

Voorbeeld XIV

2-ethyl-4-methyl-1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)-
imidazool.

Aan een mengsel van 9,0 g 2-ethyl-4-
methyylimidazool en 70 ml dimethylformamide werd
bij beetjes 1,6 g 50 % natriumhydride in olie toe-
gevoegd, en dat mengsel werd 30 minuten geroerd.
Nu werd 4,1 g 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat
toegevoegd en dat mengsel werd 2 uur op een water-
bad verwarmd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde
druk afgedestilleerd en aan het residu werd water
toegevoegd. Het neerslag werd afgefiltreerd, met

water uitgewassen en uit methanol herkristalliseerd, wat 1,0 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze naaldjes gaf, smp. 172-174°C.

NMR (in CDCl_3) δ : 1,14 (1H, q, $J = 11,7$ Hz), 1,33 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,76-3,10 (9H, m), 2,20 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 2,43 (3H, s), 3,37 (1H, dd, $J = 14,8, 4,1$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,51 (1H, s-achtig), 6,63-7,23 (4H, m), 8,14 (1H, br).

Voorbeeld XV

5-carboethoxy-4-methyl-1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)imidazool en 4-carboethoxy-5-methyl-1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)imidazool.

Aan een mengsel van 10 g 5-carboethoxy-4-methylimidazool en 70 ml dimethylformamide werd bij beetjes 1,6 g 50 % natriumhydride in olie toegevoegd, en dat mengsel werd 30 minuten geroerd. Nu werd 4,1 g 6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat toegevoegd, en dat mengsel werd 2 uur op een waterbad verwarmd. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk afgedestilleerd, en het residu werd gezuiverd door chromatografie over een kolom aluminiumoxyde, met ethylacetaat als loopvloeistof, waardoor men als eerste fractie 5-carboethoxy-4-methyl-1-(6-methylergolinyl-8 β -methyl)imidazool verkreeg. Dat produkt werd uit dichloormethaan/diethylether herkristalliseerd, wat 0,7 g aan kleurloze prisma's met smp. 225-227°C gaf. Deze verbinding wordt verder aangeduid als stof no. 15A.

NMR (in CDCl_3) δ : 1,13 (1H, q, $J = 11,7$ Hz), 1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,76-3,08 (7H, m), 2,41 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,37 (1H, dd, $J = 14,4, 4,2$ Hz), 3,83-4,44 (4H, m), 4,30 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,67-6,92

(2H, m), 6,96-7,23 (2H, m), 7,39
(1H, s), 8,02 (1H, br).

Uit de daarna uit de kolom aluminium-
oxyde komende fracties werd het 4-carboethoxy-5-
methyl-1-(6-methylergoliny1-8 β -methyl)imidazool
verkregen. Dat produkt werd uit ethanol/dichloor-
methaan herkristalliseerd, wat 0,8 g kleurloze
prisma's met smp. 248-251°C gaf. Deze verbinding
wordt hierna als verbinding no. 15B aangeduid.

10 NMR (in CDCl₃) δ : 1,15 (1H, q, J = 11,5 Hz), 1,40
(3H, t, J = 7,0 Hz), 1,76-3,09
(7H, m), 2,41 (3H, s), 2,57
(3H, s), 3,37 (1H, dd, J = 14,1,
2,6 Hz), 3,79 (2H, d, J = 6,5 Hz),
15 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,64-
6,79 (2H, m), 6,94-7,25 (2H, m),
7,36 (1H, s), 8,11 (1H, br).

Voorbeeld XVI

Bloeddruk verlagende werking.

20 De bloeddruk verlagende werking van
de verbindingen werd met de staartmof-methode be-
paald aan niet verdoofde ratten van 300 tot 350
gram (21 tot 25 weken) die uit zichzelf te hoge
bloeddruk hadden. Bij deze proef werd de systo-
25 lische bloeddruk met behulp van een hemodynamo-
meter op de "bloedloze wijze" bepaald. De hart-
slag werd tegelijkertijd bepaald met behulp van
een sphygmometer die op de respons van de pols aan-
gesloten was. Nadat de ratten 10 minuten op 40°C
30 gehouden waren werd hun bloeddruk gemeten terwijl
de ratten in een vasthouder zaten. De proefstoffen
werden toegediend als suspensie in 0,5 gew.% ara-
bische gom. Ter vergelijking werd ook hydralazine.-
HCl toegediend, als waterige oplossing. Per 100 g
35 lichaamsgewicht werd 0,5 ml toegediend. De uitkom-
sten staan in tabellen A en B.

Tabel A

Proefstof (uit Vb'n)	Dosis mg/kg	Veranderingen in systolische bloed- druk (Δ mmHg)				
		1	2	4	6	24 (uur) *
Blanco	-	-5	-1	-7	-5	1
Voorb. I	10	-78	-49	-48	-60	-14
Voorb. II	10	-64	-36	-37	-52	-11
Voorb. III	10	-57	-66	-31	-27	- 4
Voorb. IV	10	-37	-51	-58	-49	-15
Voorb. VI	10	-64	-67	-62	-65	-14
Voorb. VIII	10	-64	-77	-59	-66	
Voorb. IX	10	-50	-59	-60	-55	- 9
Voorb. X	10	-69	-64	-68	-66	
Voorb. XI	10	-53	-56	-54	-58	
Voorb. XII	10	-69	-59	-63	-59	
Voorb. XIII	10	-52	-46	-54	-48	
Voorb. 15B	10	-49	-49	-59	-59	
Dihydroergo- toxine methaansylfo- naat	10	-19	-20	-13	-13	-16
Hydraladine.HCl	10	-47	-52	-67	-41	-22

* na toediening van de proefstof.

Tabel B

Proefstof (uit Vb'n)	Dosis mg/kg	Veranderingen in hartslag (Δ /min.)				
		1	2	4	6	24 (uur)*
Blanco	-	-10	-11	-18	-9	-7
Voorb. I	10	-39	-56	-25	-58	-44
Voorb. II	10	-39	-74	-58	-56	-23
Voorb. III	10	26	1	2	-4	1
Voorb. IV	10	-16	-38	-52	-41	- 7
Voorb. VI	10	- 8	-30	-33	-21	-10
Voorb. VIII	10	6	3	-32	-40	
Voorb. IX	10	-12	-27	-36	-32	- 3
Voorb. X	10	2	-15	- 6	-11	
Voorb. XI	10	-37	-21	-24	-46	
Voorb. XII	10	-25	- 7	- 8	-5	
Voorb. XIII	10	-46	-49	-49	-55	
Voorb. 15B	10	- 4	5	- 8	-11	
Dihydroergo- toxine						
Methaansulfo- naat	10	-21	-42	-41	-25	- 6
Hydralazine-HCl						
	10	65	66	75	64	44

* na toediening van de proefstof.

Voorbeeld XVII

Remming van de maagzuurafscheiding.

Ratten van 200 tot 250 gram (8 per
groep) die voor de proef 24 uur ge-
vast hadden,
5 ondergingen onder verdoving met ether een opening
van de buikholte en hun pylorus werd afgebonden.
Direct daarna werd de proefstof als suspensie in
5 % arabische gom, in een dosis van 2 ml/kg, in
de dunne darm gebracht. De ratten werden na 6 uur
10 gedood, en hun magen werden eruit genomen. Men
ving het maagsap op en bepaalde het volume daar-
van, en met behulp van een pH-meter werd het zuur
in het maagsap met 0,02 N NaOH op pH = 7,0 ge-
titreerd. De zuur-afscheiding in 6 uur ($\mu\text{Eq}/6\text{h}$)
15 werd berekend door volume met zuursterkte te ver-
menigvuldigen. De uitkomsten hiervan staan in
tabel C.

Tabel C

Proefstof (uit vb.)	Dosis mg/kg	Volume maagsap		pH	Totaal aan zuur (mEq/liter)	Hoeveelheid uitgescheiden	
		ml/rat	verminde- ring (%)			zuur	vermindering (%)
Blanco	-	3,78 ±0,42	-	1,88 ±0,08	74,7 ± 6,3	421,5 ±114,7	-
Vb. I	10	1,70** ±0,31	67,8	2,57* ±0,23	62,9 ± 3,8	112,8* ±29,4	73,3
Vb. II	10	1,94** ±0,20	63,3	2,64* ±0,24	61,4 ± 7,5	122,9* ±25,4	70,8
Vb. III	10	2,73* ±0,32	48,4	2,07 ±0,22	70,0 ± 5,3	198,7 ±34,3	52,9
Cimetidine	100	2,10* ±0,62	60,2	3,10* ±0,45	43,5* ± 9,4	142,5 ±60,5	66,2
Dihydro- ergotoxine- methaan- sulfonaat	10	3,81 ±0,62	27,8	2,09 ±0,15	65,9 ± 3,5	257,9 ±49,0	38,8

* p < 0,05

** p < 0,01

Voorbeeld XVIII

Werking tegen maagzweren.

De proefstof werd oraal toegediend aan mannelijke ratten van 240 tot 300 gram van de Donryu stam (7 ratten per groep) die voor de proef 24 uur gevast hadden, en 30 minuten daarna kregen zij oraal 25 mg/kg indomethacine. Men hield de ratten 7 uur zonder voedsel of drank en daarna werden ze afgemaakt. Hun magen werden eruit genomen en die werden gefixeerd door er 7,5 ml 2 % formaline in te brengen. De magen werden over de buitenbocht opengesneden en de lengten (in mm) van elke zweer in de maagklieren werd opgemeten. De totale lengte aan maagzweer per rat is opgegeven als de "maagzweerindex".

Bij deze proef werd elke proefstof toegediend in 0,5 % arabische gom-oplossing en in een dosis van 5 ml/kg. Het indomethacine (van de firma Sigma Co.) werd toegediend als suspensie in 0,5 gew.% natriumcarboxymethylcellulose in een dosis van 5 ml/kg. Als blanco werd oraal 5 mg/kg waterige arabische gom-oplossing toegediend. De uitkomsten hiervan staan in tabel D.

Tabel D

Proefstof Uit Vb.)	Dosis mg/kg	Maagzweerindex (mm)	Vermindering
Blanco	-	61,2 ± 6,6	-
Vb. II	10	4,4 x 2,3***	92,7 %
Cimetidine	100	28,3 ± 8,4**	53,7 %
Cetraxaat	100	52,1 ± 8,7	14,9 %
Sofalcon*	100	59,2 ± 10,5	3,4 %

*Sofalcon is $\text{[5-[3-methyl-2-butenyl)oxy]-2-[3-[4-(3-methyl-2-butenyl)oxy]fenyl]-1-oxo-2-propenyl]fenoxy} \text{azijnzuur}$.

** p < 0,01 ***p < 0,001

Voorbeeld XIX

Werking op door KCN in muizen veroorzaakte ademnood.

5 Mannelijke ddY muizen van 4 weken
oud kregen de proefstof intraperitoneaal toege-
diend, en 30 minuten later intraveneus in de
staart 2,5 mg/kg KCN. De tijd tussen de KCN-toe-
dienening en de dood werd vastgesteld. Als de muis
10 de KCN-toediening langer dan 3 minuten overleefde
werd als overlevingstijd 180 seconden genoteerd.
De dood werd beoordeeld op het stilstaan van de
ademhaling. Het aantal muizen dat na KCN-toedie-
ning meer dan 3 minuten bleef leven werd geteld
en geldt als aantal overlevenden. De uitkomsten
15 staan in tabel E.

Tabel E

	Proefstof (uit Vb.)	Dosis (mg/kg; i.p.)	Overlevingstijd (sec.)	Aantal overle- venden <u>Totaal aantal muizen</u>
20	Blanco	-	45,2 ± 2,2	0/40
	Vb. II	10	144,4 ± 17,6***	5/8
	Vb. III	10	101,6 ± 17,8**	2/8
25	Dihydroergo- toxinemethaan- sulfonaat	10	124,3 ± 16,5***	2/8
	Calcium Hopantenaat	500	43,8 ± 2,5	0/9
30	Meclofe- noxaat.HCl	200	47,7 ± 4,4	0/6

** p < 0,01

*** p < 0,001

35 Voorbeeld XX

Werking op door reserpine veroorzaakte onbeweeg-
lijkheid

Mannelijke ddY muizen van 4 weken

oud kregen intraperitoneaal 2 mg/kg reserpine, en 18 tot 20 uur later de proefstof, ook intraperitoneaal. 15, 30, 45 en 60 minuten na het toedienen van de proefstof werd met de "open veldmethode" de beweeglijkheid van de dieren bepaald, en als maat daarvoor werd het aantal keren genoteerd dat de muizen een bepaalde demarcatielijn overschreden. Het totaal aantal overschrijdingen van elke muis in die vier keer bij elkaar werd vergeleken met dat van de blanco. De uitkomsten staan in tabel F.

Tabel F

	Proefstof (uit Vb.)	Dosis (mg/kg; i.p.)	n	Aantal over- schrijdingen
15	Blanco	-	16	19,1 ± 8,5
	Vb. VI	10	6	198,8 ± 32,2***
	Broomcriptine Methaansulfonaat	10	6	36,7 ± 12,3
20	Apomorfine.HCl	3	10	71,0 ± 7,0***

*** p < 0,001.

Voorbeeld XXI

25 Ronddraaien van ratten met unilaterale beschadigingen van de Substantia Nigra door 6-hydroxydopamine.

Ratten onder verdoving van natriumpentobarbital (50 mg/kg, i.p.) werden vastgeklemd op een apparaat voor hersen-manipulatie, en in de Substantia Nigra (A:3,0, L:2,6, D:7,8 volgens de atlas van Pellegrino en Cushman) werd 8 µg 6-hydroxydopamine in 4 µl geïnjecteerd. Zeven dagen na het injecteren van het 6-hydroxydopamine werd subcutaan 0,25 mg/kg apomorfine toegediend, en de ratten die kennelijk omdraaiden naar de kant tegenovergesteld aan de vernietigde kant

werden eruit gekozen. Na 7 dagen werd de proefstof intraperitoneaal toegediend en in het daarop volgende uur werd met tussenpozen van 5 minuten het omdraaien van de ratten over 1 minuut waargenomen. De uitkomsten staan in tabel G.

Tabel G

<u>Proefstof</u> <u>(uit Vb.)</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg; i.p.)</u>	<u>Aantal draaibewegingen</u> <u>in 60 minuten</u>
Vb. VI	10	0*
Apomorfine.HCl	0,5	147

* Er was een spontane toename van de beweging en van snuiven, wat meer dan 5 uur aanhield.

Zoals uit de bovenstaande gegevens blijkt hebben de verbindingen volgens formule 1 van deze uitvinding uitstekende farmacologische werkingen.

Bijvoorbeeld vertonen de verbindingen volgens deze uitvinding, zoals uit tabel A blijkt, een sterke en lang aanhoudende bloeddruk verlagende werking, vergeleken met die van dihydroergotamine. Verder geeft de vergelijkingsstof hydralazine bij de mens bijwerkingen, te weten tachycardie en ook een versnelde hartslag, hetgeen uit tabel B blijkt, terwijl verbindingen volgens de uitvinding de hartslag niet versnellen maar niet beïnvloeden of zelfs vertragen.

De verbindingen volgens deze uitvinding vertonen ook een sterke remming van de maagzuur-afscheiding, zoals uit tabel C blijkt, welke meer dan 10 maal zo sterk was als van het eerder bekende middel tegen maagzweren Cimetidine (1-cyaan-2-methyl-3- $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{2}$ -(5-methylimidazolyl-4)methyl-7-thio-ethyl-guanidine). Dihydroergotoxine vertoonde geen significante remming van de maagzuur-

afscheiding. Verder werken de verbindingen volgens deze uitvinding sterk tegen maagzweren, vooral vergeleken met de bekende stof Cimetidine. Cetraxaat (p-hydroxycinnamyl-trans-(4-aminomethyl)cyclohexaan-carboxylaat) en Sofalcon vertonen geen significante werking tegen maagzweren.

De verbindingen volgens deze uitvinding vertonen ook een uitstekende beschermende werking van de hersenen, wat uit tabel E blijkt. In het bijzonder vertoont de verbinding van voorbeeld II een sterkere werking dan dihydroergotoxine-methaansulfonaat. Calciumhopatenaat en meclofenoxaat.HCl, bekende hersenbeschermers, vertoonden hier geen significante werking.

Van broomcriptine is een werking tegen depressies bekend uit J. Affect. Disord. 1 (1979) 173, maar, zoals uit tabel F blijkt, heeft de verbinding volgens deze uitvinding een veel sterkere werking dan broomcriptine.

Verder ziet men uit tabel G dat de verbinding volgens deze uitvinding een uitstekende dopamine-achtige werking vertoonde, met hoge selectiviteit voor de nucleus accumbens septi en niet voor het corpus striatum.

De verbindingen volgens formule 1 volgens deze uitvinding hebben uitstekende bloed-drukverlagende en vaatverwijdende werkingen, werkingen tegen maagzuur-afscheiding en tegen maagzweren, werkingen voor het beschermen van het hersenmetabolisme en tegen depressies en met een dopamine-achtige werking, en zijn dus nuttig voor het voorkomen en behandelen van diverse aandoeningen zoals te hoge bloeddruk, een grote verscheidenheid van adersziekten, maagzweren, hersenabnormaliteiten, depressies, ziekte van Parkinson, te veel prolactine in het bloed, enz.

Vergelijkingsvoorbeeld 1

6-methylergolinyl-8 β -methanol (verbinding beschreven in J. Biol. Chem. 108 (1935) 595, Helv. Chim. Acta. 32 (1949) 1947 en in Collect. Czech. Chem. Commun. 33 (1968) 577).

Deze verbinding werd bereid met een iets gewijzigde methode die in Collect. Czech. Chem. Commun, 33 (1968) 577 beschreven is.

Aan een mengsel van 10 g 9,10-dihydrolyserginezuur-methylester, 80 ml methanol en 40 ml water werd bij beetje 10 g natriumboorhydride toegevoegd, en dat mengsel werd een uur onder terugvloeiakoeling gekookt. Het reactiemengsel werd onder verlaagde druk geconcentreerd en hieraan werd ijswater toegevoegd. Het neerslag werd afgezogen, met water uitgewassen en gedroogd, wat 7,2 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze kristallen gaf.

Vergelijkingsvoorbeeld 2

6-methylergolinyl-8 β -methyl-tosylaat (beschreven in Helv. Chim. Acta 41 (1958) 1984 en in Collect. Czech. Chem. Commun. 33 (1968) 577).

Aan een mengsel van 5,0 g 6-methylergolinyl-8 β -methanol en 50 ml pyridine werd onder roeren 5,0 g p-tolueensulfonylchloride toegevoegd, en dat mengsel werd nog 3 uur geroerd. Toen de reactie afgelopen was werd 4 ml water aan het mengsel toegevoegd en werd nog 30 minuten geroerd. Dat mengsel werd met ijswater verdund en met kaliumcarbonaat alkalisch gemaakt waarna men het liet staan. Het neerslag werd afgefiltreerd, met water uitgewassen en gedroogd, wat 6,9 g van de in de titel genoemde verbinding als kleurloze kristallen gaf. Na herkristalliseren uit dichloormethaan/isopropylacetaat had men kleurloze plaatjes met smp. 195-199°C (ontl.).

NMR (in CDCl_3) δ : 1,07 (1H, br q, $J = 11,8$ Hz),
1,70-3,16 (7H, m), 2,41 (3H, s),
2,44 (3H, s), 3,33 (1H, dd,
 $J = 14,6, 4,1$ Hz), 3,78-4,13
(2H, m), 6,63-6,88 (2H, m),
6,96-7,40 [4H, m, 7,33 (2H,
AB type d, $J = 8,2$ Hz)], 7,78
(2H, AB type d, $J = 8,2$ Hz),
8,04 (1H, br).

5

10

C o n c l u s i e s

1. Ergoline-derivaat, met het kenmerk,
dat het een verbinding volgens formule 1 is, waar-
5 in R een heterocyclische vijftring is die als hetero-
atoom ten minste een stikstofatoom heeft en die
zijn ene valentie aan dat stikstofatoom heeft,
te weten één van de volgende groepen: imidazolyl-1,
2-oxooxazolidinyl-3, 1-methyl-2,4-dioxoimidazoli-
10 dinyl-3, pyrazolyl, 3,5-dimethylpyrazolyl,
1,2,4-triazolyl-1, tetrazolyl-1, succinimido,
2-methylimidazolyl-1, 2-ethylimidazolyl-1,
2-n-propylimidazolyl-1, 2-isopropylimidazolyl-1,
2-fenylimidazolyl-1, 2-ethyl-4-methylimidazolyl-1,
15 5-ethoxycarbonyl-4-methylimidazolyl-1 en 4-ethoxy-
carbonyl-5-methylimidazolyl-1, alsmede de zuur-
additie-zouten daarvan.

2. Farmaceutisch preparaat met uit-
eenlopende werkingen, met het kenmerk, dat het
20 als werkzame stof een verbinding volgens formule
1 of een zuuradditie-zout daarvan bevat, in welke
formule R de eerder genoemde betekenissen heeft.

3. Werkwijze voor de bereiding van
ergoline-derivaten, met het kenmerk, dat men een
25 verbinding volgens formule 1, waarin R één der
eerder genoemde betekenissen heeft, bereidt door-
dat men een verbinding volgens formule 2 in aan-
wezigheid van een base laat reageren met imida-
zool, oxazolidinon-2, 1-methylimidazolidinedion-2,4,
30 pyrazool, 3,5-dimethylpyrazool, 1,2,4-triazool,
tetrazool, succinimide, 2-methylimidazool, 2-ethyl-
imidazool, 2-n-propylimidazool, 2-isopropylimida-
zool, 2-fenylimidazool, 2-ethyl-4-methylimidazool
of met 5-carboethoxy-4-methylimidazool.

35

