



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 666 270 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 457/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 682/86

㉔ Anmeldungsdatum: 20.02.1986

㉔ Priorität(en): 21.02.1985 JP 60-33430
28.12.1985 JP 60-299203

㉔ Patent erteilt: 15.07.1988

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1988

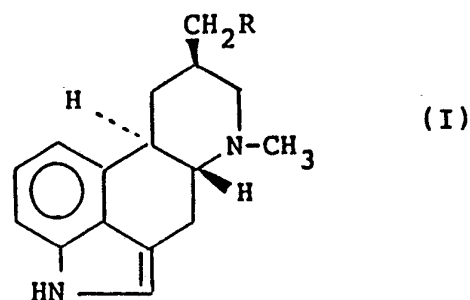
㉔ Inhaber:
Maruko Seiyaku Co., Ltd., Nagoya-shi/Aichi (JP)

㉔ Erfinder:
Ono, Sachio, Nishikasugai-gun/Aichi (JP)
Ebihara, Yuko, Nagoya-shi/Aichi (JP)
Mizukoshi, Kiyoshi, Iwakura-shi/Aichi (JP)
Ichihara, Kenji, Tajimi-shi/Gifu (JP)
Ban, Takao, Tokai-shi/Aichi (JP)
Nagasaka, Mitsuaki, Kariya-shi/Aichi (JP)

㉔ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

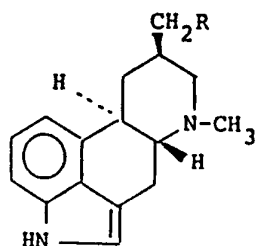
⑤④ Ergolinderivate.

⑤⑦ Die Ergolinderivate der Formel I, worin R wie im Anspruch 1 definiert ist und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze besitzen ausgezeichnete pharmakologische Eigenschaften, wie antihypertensive Aktivität, vasodilatorische Aktivität, antiulcer-Aktivität, Hemmwirkung der gastrischen Sekretion, Verbesserungswirkung des Gehirnstoffwechsels, antidepressive Aktivität und dopaminähnliche Aktivität. Sie sind demzufolge nützlich für die Prävention und Behandlung von verschiedenen Leiden, wie Hypertension, eine grosse Vielzahl von Venenleiden, peptischen Ulcer, Gehirnstörungen, Depressionen, Parkinsonismus, und hohe Prolactin-Blutleiden.



PATENTANSPRUCH

Ergolinderivate der Formel



worin R einen 5gliedrigen, heterozyklischen Rest bedeutet, welcher als Heteroatom mindestens ein Stickstoffatom enthält und welcher ein monovalenter Rest am enthaltenen Stickstoffatom ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Imidazol-1-yl, 2-Oxooxazolidin-3-yl, 1-Methyl-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl, Pyrazolyl, 3,5-Dimethylpyrazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, Tetrazolyl, Succinimido, 2-Methylimidazol-1-yl, 2-Ethylimidazol-1-yl, 2-Isopropylimidazol-1-yl, 2-Propylimidazol-1-yl, 2-Phenylimidazol-1-yl, 2-Ethyl-4-methylimidazol-1-yl, 5-Ethoxycarbonyl-4-methylimidazol-1-yl und pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Ergolinderivate der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, welche als pharmazeutische Wirkstoffe nützlich sind. Sie besitzen insbesondere folgende ausgezeichnete Aktivitäten: antihypertensive, vasodilatorische und Antiulcer-Aktivität, Hemmwirkung der gastrischen Sekretion, Aktivität zur Verbesserung des Hirnmetabolismus, antidepressive Aktivität und dopaminähnliche Aktivität. Demzufolge sind sie nützlich für die Prävention und Behandlung von verschiedenen Leiden, wie Hypertension, eine grosse Vielfalt von Störungen der Venen, peptischer Ulcer, Gehirnabnormalitäten, Depression, Parkinsonismus und hohes Prolactin-Blutleiden.

Die Ergotalkaloide Ergotamin und Ergometrin werden als pharmazeutische Wirkstoffe für die Behandlung von Migräne bzw. als Mittel für die Kontraktion des Uterus verwendet. Es wurden ebenfalls zahlreiche halbsynthetische Alkaloide klinisch verwendet, und typische Beispiele solcher Alkaloide sind Methylergometrin (als Uteruskontraktionsmittel), Dihydroergotamin (als Mittel für die Behandlung von orthostatischer hypertensiver Asthenie und Migräne), Dihydroergotoxin (als Mittel für die Verbesserung von Gehirn- und peripherer Zirkulationsstörungen und als antihypertensives Mittel), Bromocriptin (als Mittel für die Behandlung von Acromegalie, pituitärer Gigantismus und Parkinsonismus).

Diese Ergotalkaloide und ihre nahe verwandten Verbindungen besitzen zahlreiche pharmakologische Aktivitäten, und es ist bekannt, dass sie hypotensive, vasodilatorische, Antiulcer-Aktivität, gastrische Sekretionshemmungs-, Gehirnmetabolismusverbesserungsaktivitäten, antidepressive Aktivitäten wie auch dopaminähnliche Aktivitäten besitzen, wie beispielsweise beschrieben in «The Alkaloids», Vol. 15, «Academic Press», 1975, S. 1-40, und darin enthaltene Literaturzitate; «Life Science», 27, 349 (1980); «Br. J. Pharmacol.», 75, 143p (1982); «Arzneim.-Forsch.», 29, 1227 und 1213 (1979); DE-A 2 617 768; «J. Med. Chem.», 21, 754 (1978); «Life Science», 29, 2227 (1981); «J. Pharm. Pharmacol.», 28, 563 (1976); «J. Med. Chem.», 17, 300 (1974), 20, 1473 (1977); «Experientia» 35, 1677 (1979); «Br. Med. J.», 4, 442 (1975) usw.

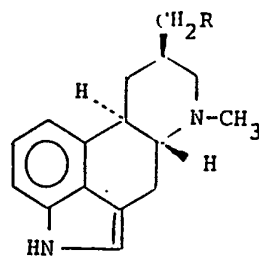
Es wurden weitere umfangreiche Untersuchungen an Alkaloiden durchgeführt, um pharmazeutische Mittel mit ausgezeichneten pharmakologischen Aktivitäten zu entwickeln, wie beispielsweise beschrieben in «Collect. Czech. Chem. Commun.», 39, 1768 (1974), 42, 1407 (1977), 47, 1757 (1982); «J. Pharm. Sci.», 70, 1319 (1981); «Experientia», 28, 819 (1972); Yakuri to Chiryo «Pharmakologie und Behandlung», 12, (1984); «Arzneim.-Forsch.», 33, 1094 (1983), 33, 1098 (1983); CH-PS 551 975 und 551 976 (1976); CS-PS 171 570 (1978); DE-A 2 802 023 und 2 810 774 (1978), 2 935 685 und 2 935 684 (1980), 3 026 271 (1981), 3 240 727 (1983); EP-A 1 115 (1979), 8 802 (1980), 56 358 (1982); FR-A 2 421 176 (1979), 2 434 814 (1980), 2 479 829 (1981); US-PS 4 199 579 (1980), 4 321 381 (1982); BE-PS 870 414 (1979), 896 609 (1983); ES-PS 508 102 (1982); JP-A (OPI) 53-84966, 54-115400, 55-892282, 56-156279, 57-156485, 58-194884, 58-85886, 59-176285 usw. (Der hier verwendete Ausdruck «OPI» bezieht sich auf ungeprüfte publizierte japanische Patentanmeldungen).

Andererseits wurden die Verbindungen, welche eine Ergolin-8-ylmethyl-Gruppe an einen 5gliedrigen, heterozyklischen Rest gebunden haben, nur in einer kleinen Anzahl Literaturstellen des Standes der Technik beschrieben, z.B. JP-A (OPI) 59-206382 und 60-84286. Weiter existiert nur eine sehr beschränkte Anzahl von Publikationen, z.B. JP-A (OPI) 59-206382, die sich auf Verbindungen beziehen, in welchen die Ergolin-8-ylmethyl-Gruppe direkt an das Stickstoffatom eines 5gliedrigen heterozyklischen Restes gebunden ist, der mindestens ein Stickstoffatom enthält, und welche den erfindungsgemässen Verbindungen nahe verwandt sind.

Obwohl diese Verbindungen des Standes der Technik ausgezeichnete pharmakologische Aktivitäten besitzen, sind sie immer noch unbefriedigend wegen ihrer schwachen Aktivität, niederen Selektivität an Wirkungen und/oder hohen Toxizität.

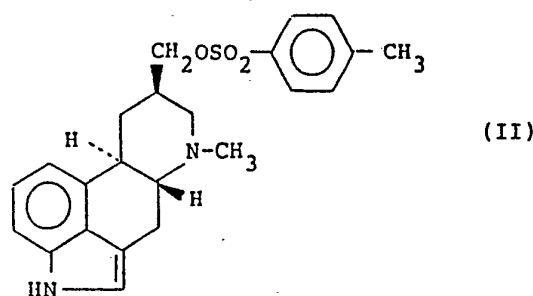
Demzufolge ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Ergot-Alkaloidverbindungen zur Verfügung zu stellen, welche die obengenannten Nachteile nicht besitzen. Umfangreiche Untersuchungen an solchen Verbindungen haben ergeben, dass die Ergolinverbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze ausgezeichnete pharmakologische Aktivitäten besitzen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demzufolge die Ergolinderivate der Formel



worin R einen 5gliedrigen heterozyklischen Rest bedeutet, welcher mindestens ein Stickstoffatom als Heteroatom enthält und eine monovalente Gruppe am Stickstoffatom ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Imidazol-1-yl, 2-Oxooxazolidin-3-yl, 1-Methyl-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl, Pyrazolyl, 3,5-Dimethylpyrazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 1-Tetrazolyl, Succinimido, 2-Methylimidazol-1-yl, 2-Ethylimidazol-1-yl, 2-Isopropylimidazol-1-yl, 2-Propylimidazol-1-yl, 2-Phenylimidazol-1-yl, 2-Ethyl-4-methylimidazol-1-yl, 5-Ethoxycarbonyl-4-methylimidazol-1-yl und 4-Ethoxycarbonyl-5-methylimidazol-1-yl und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können leicht erhalten werden, indem ein Sulfonat der Formel



welches in «Helv. Chim. Acta», 41, 1984 (1958) oder in «Coll. Czech. Chem. Commun.», 33, 577 (1968) beschrieben ist, mit Imidazol, Oxazolidin-2-on, 1-Methylimidazolidin-2,4-dion, Pyrazol, 3,5-Dimethylpyrazol, 1,2,4-Triazol, 1-Tetrazol, Succinimid, 2-Methylimidazol, 2-Ethylimidazol, 2-Isopropylimidazol, 2-Propylimidazol, 2-Phenylimidazol, 2-Ethyl-4-methylimidazol oder Ethyl-4-methylimidazol-5-carboxylat in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat. Alternativ kann die Reaktion durchgeführt werden unter Verwendung eines Metallsalzes, eines der oben genannten 5gliedrigen heterozyklischen Reaktanten, wie das Natrium- oder das Kaliumsalz. In jedem Fall kann die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphortriamid, Aceton oder Methyläthylketon bei einer Temperatur von 30–120 °C während einer Zeitdauer von 0,5–15 h durchgeführt werden unter Verwendung eines Moles bis zu einem grossen molaren Überschuss der 5gliedrigen, heterozyklischen Reaktanten oder eines Metallsalzes davon pro Mol Sulfonat der Formel (II), d.h. 6-Dimethylergolin-8β-ylmethyl-tosylat.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können in üblicher Weise in pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze übergeführt werden. Bevorzugte Beispiele von Säureadditionssalzen sind z.B. diejenigen, welche mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren, wie Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Salzsäure, Schwefelsäure oder Methansulfonsäure gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze besitzen folgende ausgeprägte, ausgezeichnete Eigenschaften: antihypertensive Aktivität, vasodilatorische Aktivität, Antiulceraktivität, Hemmwirkung der gastrischen Sekretion, eine Aktivität, welche die Erhöhung des Gehirnmetabolismus bewirkt, antidepressive Aktivität und dopaminähnliche Aktivität, wie dies durch die nachstehenden Beispiele 16–21 demonstriert wird.

Zur Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen können sie allein oder in Kombination mit andern Ingredients formuliert werden, wobei zahlreiche pharmazeutische Präparate, wie Tabletten, Pastillen, Pillen, Granulen, Pulver, Kapseln, Ampullen und Suppositorien. Beispiele von anderen Zusätzen umfassen pharmazeutische Verdünnungsmittel, Träger oder Zusatzstoffe, Gleitmittel, Zerfallsmittel, z.B. Stärke, Dextrin, Saccharose, Lactose, Kieselsäure, Carboxymethylcellulose, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Glycerin, Agar, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat, Paraffine, Cetylalkohol, Stearinsäureester, Kaolin, Bentonit, Talk, Calciumstearat, Magnesiumstearat, Polyethylenglykol, Wasser, Ethanol, Isopropylalkohol oder Polypropylenglykol.

Die tägliche Dosis für die orale Verabreichung der Verbindungen der Formel I und ihrer Säureadditionssalze kann von 0,05–20 mg/kg Körpergewicht variieren. Die Dosierungshöhe kann natürlich aufgrund der Ernsthaftigkeit, der Bedingungen und des besonderen Types des zu behandelnden Lei-

dens usw. variiert werden. Die Verbindungen können in Einzeldosis oder in Mehrfachdosen verabreicht werden.

Die vorliegende Erfindung wird im einzelnen durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

5 Beispiel 1

1-(6-Methylergolin-8β-ylmethyl)imidazol

1,0 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 2,0 g Imidazol und 20 ml Dimethylformamid zugegeben und die erhaltene Mischung wurde während 30 min gerührt. 3,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyl-tosylat wurde zu einer Mischung zugegeben, welche auf dem Wasserbad während 3 h erwärmt wurde. Nach Abkühlung wurde Eiswasser zur Reaktionsmischung gegeben, und die ausgefällten Kristalle wurden mit Wasser gewaschen. Die so erhaltenen Kristalle wurden in Ethanol aufgelöst, und die Lösung wurde auf ein Volumen von etwa 1/3 konzentriert und anschliessend abgekühlt, wobei 1,3 g der Titelverbindung als farblose Prismen erhalten wurden, F. höher als 260 °C (Zers.).

NMR (CD₃OD) 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).

NMR (DMSO-d₆) 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).

Elementaranalyse für C₁₉H₂₂N₄:

berechnet: C 74,48 H 7,24 N 18,29

gefunden: C 74,58 H 7,47 N 18,02

Das Fumaratsalz der obigen Verbindung lag in Form von farblosen Nadeln vor und hatte einen Schmelzpunkt von 205–212 °C (Zers.) nach der Umkristallisation aus Methanol/Ethanol.

35 Beispiel 2

3-(6-Methylergolin-8β-ylmethyl)oxazolidin-2-on:

0,5 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 2,0 g Oxazolidin-2-on und 15 ml Dimethylformamid gegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 30 min gerührt. 2,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat wurde zur Mischung gegeben, welche dann im Wasserbad während 1 h erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand, welcher in Dichlormethan aufgelöst und auf Silicagel adsorbiert wurde, wurde durch Säulenchromatographie auf Silicagel (eluiert mit Ethylacetat/Isopropanol, im Volumenverhältnis 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde aus Isopropanol umkristallisiert, wobei 1,3 g der Titelverbindung als farblose Nadeln erhalten wurden, F. höher als 240 °C (Zers.).

NMR (CDCl₃) 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).

Elementaranalyse für C₁₉H₂₃N₃O₂:

berechnet: C 70,13 H 7,12 N 12,91

gefunden: C 70,01 H 7,34 N 12,88

Beispiel 3

1-Methyl-3-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)imidazolidin-2,4-dion

Eine Mischung von 0,5 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat, 1,0 g 1-Methylimidazolidin-2,4-dion, 1,0 g Kaliumcarbonat, 10 ml Methyläthylketon und 10 ml Dimethylformamid wurde während 4 h unter Rühren und unter Rückfluss erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert. Zum Rückstand wurde Wasser gegeben, und die Mischung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesium-

sulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand, welcher in Dichlormethan aufgelöst und auf Silicagel adsorbiert wurde, wurde durch Säulenchromatographie auf Silicagel (eluiert mit Ethylacetat und dann mit Ethylacetat/Isopropanol im Volumenverhältnis 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert, wobei 0,3 g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln erhalten wurde, F. höher als 210 °C (Zers.).

NMR (CDCl₃) 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), 6,77–7,26 (4H, m), 7,88 (1H, br).

IR (KBr) cm⁻¹: 3410 (NH), 1768 (CO), 1715 (CO).

Elementaranalyse für C₂₀H₂₄N₄O₂ · ½ CH₂Cl₂

berechnet: C 67,10 H 6,78 N 15,58

gefunden: C 67,21 H 7,04 N 15,38

Beispiel 4

1-(6-Methylergolin-8β-ylmethyl)pyrazol

0,7 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 2,5 g Pyrazol und 20 ml Dimethylformamid gegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 30 min gerührt. 2,5 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat wurde zur Mischung zugegeben, welche dann während 1 h im Wasserbad erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und zum Rückstand wurde Wasser gegeben. Die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Dichlormethan/Isopropylether umkristallisiert, wobei 1,7 g der Titelverbindung in Form von farblosen Flocken erhalten wurde, F. 192–194 °C.

NMR (CDCl₃) δ: 1,15 (1H, q, J = 12,5 Hz), 1,81–3,10 (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, d, J = 2,1 Hz), 8,13 (1H, br).

Elementaranalyse für F₁₉H₂₂N₄:

berechnet: C 74,48 H 7,24 N 18,29

gefunden: C 74,56 H 7,60 N 18,08

Beispiel 5

3,5-Dimethyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)pyrazol:

0,7 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 1,9 g 2,5-Dimethylpyrazol und 50 ml Dimethylformamid gegeben, und die resultierende Mischung wurde während 30 min gerührt. 2,0 g 6-Methylergolin-8β-yl-methyl-tosylat wurde zur Mischung gegeben, welche dann auf dem Wasserbad während 3 h erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Silicagel (eluiert mit Ethylacetat/Ethanol im Volumenverhältnis 10:1) gereinigt. Das Produkt wurde aus Isopropanol umkristallisiert, wobei 0,8 g der Titelverbindung in Form von farblosen Prismen erhalten wurde, F. 187 bis 190 °C.

NMR (CDCl₃) 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, gleich), 5,76 (1H, s), 6,74–6,95 (2H, m), 7,84 (1H, br).

Beispiel 6

1-(6-Methylergolin-8β-ylmethyl)-1,2,4-triazol:

0,4 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 2,0 g 1,2,4-Triazol und 20 ml Dimethylformamid gegeben, und die resultierende Mischung wurde während 30 min gerührt. Zur Mischung wurden 2,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat gegeben und dann im Wasserbad während 1 h erwärmt. Nach Abkühlen der Mischung wurde Wasser zur Reaktionsmischung gegeben,

und die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und durch Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid gereinigt (eluiert mit Dichlormethan). Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 0,8 g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln erhalten wurde, F. 245–253 °C.

NMR (CDCl₃) 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, gleich), 6,71–6,94 (2H, m), 6,97–7,23 (2H, m), 7,90 (1H, br), 7,93 (1H, s), 8,48 (1H, s).

Elementaranalyse für C₁₈H₂₁N₅:

berechnet: C 70,33 H 6,89 N 22,73

gefunden: C 70,42 H 7,07 N 22,73

15 Beispiel 7

1-(6-Methylergolin-8β-ylmethyl)tetrazol:

1,7 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 5,1 g Tetrazol und 30 ml Dimethylformamid gegeben, und die resultierende Mischung wurde während 30 min gerührt. 3,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat wurden zur Mischung gegeben, welche anschliessend auf dem Wasserbad während 11 h erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid gereinigt (eluiert mit Aceton). Das Produkt wurde aus Aceton umkristallisiert, wobei 0,7 g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln erhalten wurde, F. 206–209 °C.

NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (1H, q, J = 12,5 Hz), 1,82–3,13 (7H, m), 2,42 (3H, s), 3,37 (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).

Elementaranalyse für C₁₇H₂₀N₆:

berechnet: C 66,21 H 6,54 N 27,25

gefunden: C 66,46 H 6,53 N 27,65

Beispiel 8

N-(6-Methylergolin-8β-ylmethyl)succinimid:

0,8 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 3,4 g Succinimid und 50 ml Dimethylformamid gegeben, und die resultierende Mischung wurde während 30 min gerührt. Zur Mischung wurden 2,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyl-tosylat gegeben, und diese wurde dann während 30 min im Wasserbad erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und zum Rückstand wurde Wasser gegeben. Die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Die so erhaltenen Kristalle wurden mit Aktivkohle in Ethanol behandelt und dann aus Ethanol umkristallisiert, wobei 0,9 g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln erhalten wurde, F. 233–238 °C (Zers.).

NMR (CDCl₃) 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).

Elementaranalyse für C₂₀H₂₃N₃O₂:

berechnet: C 71,19 H 6,87 N 12,45

gefunden: C 71,30 H 6,95 N 12,49

Beispiel 9

65 2-Methyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)imidazol:

0,8 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 1,2 g 2-Methylimidazol und 16 ml Dimethylformamid gegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 30 min gerührt. Dazu wurden 2,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyl-tosylat gegeben, und die Mischung wurde dann während 3 h im Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen wurde Eiswasser zur Reaktionsmischung gegeben, und die ausgefällten Kristalle wurden durch Filtra-

tion abgetrennt, gewaschen und durch Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (eluiert mit Chloroform). Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert, wobei 1,1 g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln erhalten wurde, F. höher als 300 °C (Zers.).

NMR (CDCl₃) 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).

Elementaranalyse für C₂₀H₂₄N₄:

berechnet: C 74,97 H 7,55 N 17,48

gefunden: C 74,71 H 7,85 N 17,18

Beispiel 10

2-Ethyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)imidazol:

0,9 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 3,0 g 2-Ethylimidazol und 60 ml Dimethylformamid gegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 30 min gerührt. 3,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat wurden zur Mischung gegeben, welche dann während 1,5 h im Wasserbad erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (eluiert mit Aceton). Das Produkt wurde aus Methanol/Isopropanol umkristallisiert, wobei 1,5 g der Titelverbindung erhalten wurde, F. 232–237 °C.

NMR (CDCl₃) δ: 1,18 (1H, q, J = 12,0 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,70–3,10 (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).

Elementaranalyse für C₂₁H₂₆N₄:

berechnet: C 75,41 H 7,84 N 16,75

gefunden: C 75,01 H 7,86 N 16,84

Beispiel 11

2-Isopropyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)imidazol:

0,9 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde zu einer Mischung von 4,0 g 2-Isopropylimidazol und 40 ml Dimethylformamid gegeben, und die Mischung wurde während 30 min gerührt. 2,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat wurde zur Mischung gegeben, welche dann während 2 h im Wasserbad erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und zum Rückstand wurde Wasser gegeben. Die ausgefallten Kristalle wurden filtriert, mit Wasser gewaschen und durch Säulenchromatographie auf Silicagel gereinigt (eluiert mit Aceton). Die so erhaltenen Kristalle wurden in Methanol aufgelöst, und Isopropanol wurde dazu gegeben. Die Mischung wurde konzentriert und abgekühlt, wobei 0,6 g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln erhalten wurde, F. 283–288 °C (Zers.).

NMR (CDCl₃) 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).

Elementaranalyse für C₂₂H₂₈N₄:

berechnet: C 75,82 H 8,10 N 16,03

gefunden: C 76,15 H 8,39 N 16,25

Beispiel 12

1-(6-Methylergolin-8β-ylmethyl)-2-propylimidazol:

0,68 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 2,1 g 2-Propylimidazol und 50 ml Dimethylformamid gegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 30 min gerührt. 2,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat wurden zur Mischung gegeben, welche dann während 2,5 h in einem Wasserbad erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid gereinigt (eluiert mit Ethylacetat/

Benzol im Verhältnis 1:2, und dann mit Ethylacetat). Das erhaltene Produkt wurde aus Aceton/Hexan umkristallisiert, wobei 0,8 g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln erhalten wurde, F. 223–227 °C (Zers.).

NMR (CDCl₃) 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).

Beispiel 13

1-(6-Methylergolin-8β-ylmethyl)-2-phenylimidazol:

1,0 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 10,5 g 2-Phenylimidazol und 60 ml Dimethylformamid gegeben, und die resultierende Mischung wurde während 30 min gerührt. 3,5 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat wurde zur Mischung gegeben, welche dann während 2 h im Wasserbad erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt (eluiert mit Aceton). Das erhaltene Produkt wurde mit Aktivkohle in Dichlormethan behandelt und aus Dichlormethan/Isopropylacetat umkristallisiert, wobei 1,0 g der Titelverbindung in Form von farblosen Prismen erhalten wurde, F. 193–195 °C.

NMR (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).

Elementaranalyse für C₂₅H₂₆N₄:

berechnet: C 77,10 H 6,75 N 14,33

gefunden: C 77,10 H 6,96 N 14,34

Beispiel 14

2-Ethyl-4-methyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)-imidazol:

1,6 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 9,0 g 2-Ethyl-4-methylimidazol und 70 ml Dimethylformamid gegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 30 min gerührt. Zur Mischung wurden 4,1 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat gegeben, und die erhaltene Mischung wurde dann während 2 h im Wasserbad erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und zum Rückstand wurde Wasser gegeben. Die ausgefallten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, wobei 1,0 g der Titelverbindung in Form von farblosen Nadeln erhalten wurde, F. 172–174 °C.

NMR (CDCl₃) 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 gleich), 6,63–7,23 (4H, m), 8,14 (1H, br).

Beispiel 15

Ethyl-4-methyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)-5-imidazolcarboxylat und Ethyl-5-methyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)-4-imidazolcarboxylat:

1,6 g 50% Natriumhydrid in einem Öl wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 10 g Ethyl-4-methyl-5-imidazolcarboxylat und 70 ml Dimethylformamid gegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 30 min gerührt. 4,1 g 6-Methylergolin-8β-ylmethyltosylat wurden zur Mischung gegeben, welche dann während 2 h in einem Wasserbad erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid unterworfen, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde und Ethyl-4-methyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)-5-imidazolcarboxylat aus der ersten Fraktion erhalten wurde. Das Produkt wurde aus Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert, wobei farblose Prismen mit

einem Schmelzpunkt von 225–227 °C erhalten wurden. Ausbeute 0,7 g. Diese Verbindung wird nachstehend als Verbindung 15A bezeichnet.

NMR (CDCl₃) 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).

Aus den nachfolgenden Fraktionen der Säulenchromatographie auf Aluminiumoxid wurde Ethyl-5-methyl-1-(6-methylergolin-8β-ylmethyl)-4-imidazolcarboxylat erhalten. Das Produkt wurde aus Ethanol/Dichloromethan umkristallisiert, und farblose Prismen mit einem Schmelzpunkt von 248–251 °C wurden erhalten, Ausbeute 0,8 g. Diese Verbindung wird nachstehend als Verbindung 15B bezeichnet.

NMR (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), 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).

Beispiel 16

Antihypertensive Aktivität:

Die antihypertensive Aktivität der Verbindungen wurde durch die Schwanzklemm-Methode unter Verwendung von nichtanästhesierten spontanhypertensiven Ratten mit einem Körpergewicht von 300–350 g (Alter 21–25 Wochen) bestimmt. In diesem Experiment wurde der systolische Blutdruck bestimmt unter Verwendung der blutlosen Methode mit einem Hemodynamometer. Die Herzfrequenz wurde simultan gemessen unter Verwendung eines Sphygmometers, welches mit einer Pulsmessstelle verbunden war. Nachdem die Ratten während 10 min bei 40 °C gehalten wurden, wurde der Blutdruck gemessen, wobei die Ratten durch einen Halter festgehalten wurden. Die Testverbindungen wurden in 0,5 Gew.-% wässrigem Gummiarabikum suspendiert. Das Vergleichsmittel war Hydralazin-hydrochlorid, welches als wässrige Lösung verabreicht wurde. Bei oraler Verabreichung wurden 0,5 ml pro 100 g Körpergewicht verwendet. Die erhaltenen Resultate sind in den nachstehenden Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1

Verbindung (Beispiel Nr.)	Dosis mg/kg	Änderungen des systolischen Blutdruckes (ΔmmHg)				
		1	2	4	6	24 (h)*
Kontrolle	–	– 5	– 1	– 7	– 5	1
Beispiel 1	10	–78	–49	–48	–60	–14
Beispiel 2	10	–64	–36	–37	–52	–11
Beispiel 3	10	–57	–66	–31	–27	– 4
Beispiel 4	10	–37	–51	–58	–49	–15
Beispiel 6	10	–64	–67	–62	–65	–14
Beispiel 8	10	–64	–77	–59	–66	
Beispiel 9	10	–50	–59	–60	–55	– 9
Beispiel 10	10	–69	–64	–68	–66	
Beispiel 11	10	–53	–56	–54	–58	
Beispiel 12	10	–69	–59	–63	–59	
Beispiel 13	10	–52	–46	–54	–48	
Beispiel 15B	10	–49	–49	–59	–59	
Dihydroergotoxin-						
Methansulfonat	10	–19	–20	–13	–13	–16
Hydralazin-						
Hydrochlorid	10	–47	–52	–67	–41	–22

* Zeit (Stunden) nach Verabreichung der Testverbindung

Tabelle 2

Verbindung (Beispiel Nr.)	Dosis mg/kg	Änderungen der Herzfrequenz (Δ/min)				
		1	2	4	6	24 (h)*
Kontrolle	–	–10	–11	–18	– 9	– 7
Beispiel 1	10	–39	–56	–25	–58	–44
Beispiel 2	10	–39	–74	–58	–56	–23
Beispiel 3	10	26	1	2	– 4	1
Beispiel 4	10	–16	–38	–52	–41	– 7
Beispiel 6	10	– 8	–30	–33	–21	–10
Beispiel 8	10	6	3	–32	–40	
Beispiel 9	10	–12	–27	–36	–32	– 3
Beispiel 10	10	2	–15	– 6	–11	
Beispiel 11	10	–37	–21	–24	–46	
Beispiel 12	10	–25	– 7	– 8	– 5	
Beispiel 13	10	–46	–49	–49	–55	
Beispiel 15B	10	– 4	5	– 8	–11	
Dihydroergotoxin-						
Methansulfonat	10	–21	–42	–41	–25	– 6
Hydralazin-						
Hydrochlorid	10	65	66	75	64	44

* Zeit (Stunden) nach Verabreichung der Testverbindung

Beispiel 17

Hemmwirkung auf die gastrische Sekretion

Ratten mit einem Gewicht von 200–250 g (8 Ratten pro Gruppe), welche 24 h vor den Versuchen nicht gefüttert wurden, wurden unter Etheranästhesie einer abdominalen Sekktion unterworfen, und der Pylorusteil wurde unterbunden. Unmittelbar nach der Unterbindung wurde die Testverbindung in das Duodenum verabreicht als Suspension in 5 gew.-%igem wässrigem Gummiarabikum und einem Volumen von 2 ml/kg. Nach 6 h wurden die Ratten getötet, und der Magen wurde extrahiert. Die Magenflüssigkeit wurde gesammelt zur Bestimmung ihres Volumens und die Acidität der Magenflüssigkeit wurde auf einen pH-Wert von 7,0 mit 0,02N wässriger Natriumhydroxidlösung unter Verwendung eines pH-Meters titriert. Die Säuresekretion pro 6 h (μEq/6h) wurde berechnet durch Volumen der Magenflüssigkeit × Acidität der Magenflüssigkeit. Die erhaltenen Resultate sind in der nachstehenden Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Verbindung (Beispiel Nr.)	Dosis mg/kg	Volumen des Magensaftes ml/Ratte	Inhibition (%)	pH-Wert	gesamte Acidität (mEq/l)	Volumen der ausgeschied. Säure μEq/6h	Inhibition (%)
Kontrolle	–	3.78 ± 0.42	–	1.88 ± 0.08	74.7 ± 6.3	421.5 ± 114.7	–
Beispiel 1	10	1.70** ± 0.31	67.8	2.57* ± 0.23	62.9 ± 3.8	112.8* ± 29.4	73.3
Beispiel 2	10	1.94** ± 0.20	63.3	2.64* ± 0.24	61.4 ± 7.5	122.9* ± 25.4	70.8
Beispiel 3	10	2.73* ± 0.32	48.4	2.07 ± 0.22	70.0 ± 5.3	198.7 ± 34.3	52.9
Cimetidin	100	2.10* ± 0.62	60.2	3.10* ± 0.45	43.5* ± 9.4	142.5 ± 60.5	66.2
Dihydroergotoxin- methansulfonat	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.

15

Beispiel 18 Anti-Ulceraktivität

Die Testverbindung wurde oral an männliche Donryu-Ratten mit einem Gewicht von 240–300 g verabreicht (pro Gruppe 7 Ratten), wobei die Ratten während 24 h vor Versuchsbeginn nicht gefüttert wurden, und nach 30 min oral Indomethacin verabreicht wurde in einer Dosis von 25 mg/kg. Die Ratten wurden dann während 7 h ohne Wasser und Nahrungsmittel gehalten und dann getötet. Der Magen wurde extrahiert und fixiert, indem 7,5 ml 2% Formalinlösung in den Magen hineingegossen wurde. Der Magen wurde anschliessend entlang der grossen Curvatur eingeschnitten, und die Länge (mm) jedes in den gastrischen Drüsen gebildeten Ulcers wurde bestimmt. Die gesamte Länge des Ulcers pro Ratte wurde als Ulcerindex ausgedrückt.

In diesem Versuch wurde die Testverbindung in 0,5% wässrigem Gummiarabikum suspendiert und in einem Volumen von 5 ml/kg verabreicht. Indomethacin (hergestellt durch Sigma Co., Ltd.) wurde als 0,5 gew.-%ige wässrige Suspension in Natriumcarboxymethylcellulose mit einem Volumen von 5 ml/kg verabreicht. Als Kontrolle diente eine 0,5 gew.-%ige wässrige Suspension von Gummiarabikum, die mit einem Volumen von 5 ml/kg oral verabreicht wurde. Die erhaltenen Resultate sind in der nachstehenden Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

Verbindung (Beispiel Nr.)	Dosis (mg/kg)	Ulcer Index (mm)	Inhibition (%)
Kontrolle	–	61.2 ± 6.6	–
Beispiel 2	10	4.4 ± 2.3***	92.7
Cimetidin	100	28.3 ± 8.4**	53.7
Cetraxat	100	52.1 ± 8.7	14.9
Sofalcon*	100	59.2 ± 10.5	3.4

*Sofalcon: [5-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]-2-[3-[4-[(3-methyl-2-butenyl)oxy]phenyl]-1-oxo-2-propenyl]phenoxy]essigsäure.

** p < 0.01. *** p < 0.001.

Beispiel 19

Aktivität auf eine KCN-induzierte Anoxie in Mäusen

Die Testverbindung wurde intraperitoneal an männliche ddY-Mäuse (4 Wochen alt) verabreicht, und nach 30 min wurde KCN (2,5 mg/kg) intravenös in den Schwanz verabreicht. Dann wurde die Zeit von der Cyankaliverabreichung bis zum Tod bestimmt. Wenn eine Maus länger als 3 min nach der KCN-Verabreichung überlebte, wurde die Überlebenszeit dieser Maus mit 180 s berechnet. Der Tod wurde

angenommen bei Atemstillstand. Die Anzahl Mäuse, welche länger als 3 min nach der KCN-Verabreichung überlebten, wurde gezählt und als Anzahl Überlebende angegeben. Die Resultate sind in der nachstehenden Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5

Verbindung (Beispiel Nr.)	Dosis (mg/kg; i.p)	Überlebenszeit (s)	Anzahl überlebende Mäuse/ Gesamtzahl Mäuse
Kontrolle	–	45.2 ± 2.2	0/40
Beispiel 2	10	144.4 ± 17.6***	5/8
Beispiel 3	10	101.6 ± 17.8**	2/8
Dihydroergotoxin- methansulfonat	10	124.3 ± 16.5***	2/8
Calcium- Hopantenat	500	43.8 ± 2.5	0/9
Meclofenoxat- Hydrochlorid	200	47.7 ± 4.4	0/6

** p < 0.01. *** p < 0.001.

Beispiel 20

Aktivität auf die Reserpin-induzierte Immobilität

An 4 Wochen alte männliche ddY-Mäuse wurde Reserpin in einer Dosis von 2 mg/kg intraperitoneal verabreicht, und nach 18–20 h wurde die Testverbindung intraperitoneal an die Mäuse verabreicht. Anschliessend wurde die Ambulation (Anzahl Überschreitungen einer Grenzlinie eines Tieres) während der Zeitdauer von 1 min bestimmt, 15, 30, 45 bzw. 60 min nach der Verabreichung der Testverbindung, nach der Offenfeld-Methode. Die gesamte Zahl der Ambulationen wurden 4mal für jede Maus bestimmt und mit derjenigen der Kontrolle verglichen. Die erhaltenen Resultate sind in der nachstehenden Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6

Verbindung (Beispiel Nr.)	Dosis (mg/kg; i.p.)	n	Ambulation
Kontrolle	–	16	19.1 ± 8.5
Beispiel 6	10	6	198.8 ± 32.2***
Bromocriptin- Methansulfonat	10	6	36.7 ± 12.3
Apomorphin- Hydrochlorid	3	10	71.0 ± 7.0***

*** p < 0.001.

Beispiel 21

Rotationsaktivität von Ratten mit einseitiger 6-Hydroxydopamin-Schädigung der Substantia nigra

Ratten unter Pentobarbital-Natriumanästhesie (50 mg/kg, i.p.) wurden auf einem Apparat für die Befestigung des Hirns fixiert, und 6-Hydroxydopamin (8 µg/4 µl) wurde in die Substantia nigra (A: 3,0, L: 2,6, D: 7,8) gemäss dem Pellegrino & Cushman's Atlas injiziert. 7 Tage nach der Injektion von 6-Hydroxydopamin wurde Apomorphin subkutan und mit einer Dosis von 0,25 mg/kg verabreicht, und die Ratten, welche eine offensichtliche Rotationsbewegung in diejenige Richtung zeigten, die gegenüber der geschädigten Seite lag, wurden ausgewählt. Nach 7 Tagen wurde die Testverbindung intraperitoneal verabreicht, und anschliessend wurde die Rotationsbewegung der Ratten über 1 min in Intervallen von 5 min während 60 min beobachtet. Die erhaltenen Resultate sind in der nachstehenden Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7

Verbindung (Beispiel Nr.)	Dosis (mg/kg, i.p.)	Anzahl Rotationsbewegungen während 60 min
Beispiel 6	10	0*
Beispiel 6	0.3	78
Apomorphin- Hydrochlorid	0.5	147

Wie aus den oben angegebenen Daten ersichtlich ist, besitzen die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I ausgezeichnete pharmakologische Aktivitäten. Wie in Tabelle 1 dargestellt, weisen die erfindungsgemässen Verbindungen eine sehr starke und lang dauernde hypertensive Aktivität auf, wie der Vergleich mit der Vergleichsverbindung Dihydroergotamin zeigt. Weiter zeigt die Vergleichsverbindung Hydralazin beim Menschen als Nebenwirkung Tachycardie und ebenso eine ausgeprägte Zunahme der Herzfrequenz, wie in Tabelle 2 dargestellt, während die erfindungsgemässen Verbindungen die Herzfrequenz nicht erhöhten und sie eher nicht beeinträchtigten oder reduzierten.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigten ebenfalls eine starke Hemmwirkung der gastrischen Sekretion, wie in Tabelle 3 dargestellt, und der Grad der Hemmung war mehr als 10mal von demjenigen des Anti-Ulcermittels Cimetidin (1-Cyano-2-methyl-3-[2-[(5-methylimidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]-guanidin). Dihydroergotoxin zeigte keine merkliche Hemmwirkung auf die gastrische Sekretion. Wie in Tabelle 4 dargestellt, zeigten die erfindungsgemässen Verbindungen eine sehr starke Anti-Ulceraktivität im Vergleich mit der Vergleichsverbindung Cimetidin. Cetraxat (p-Hydroxyhydrozimsäure-trans-[4-aminomethyl]cyclohexan-carboxylat) und Sofalcon zeigten keine merkliche Anti-Ulceraktivität.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigten eine ausgezeichnete Schutzwirkung auf die Hirntätigkeit, wie in Tabelle 5 dargestellt. Insbesondere die Verbindung gemäss Beispiel 2 zeigte eine höhere Aktivität als Dihydroergotoxin-methansulfonat. Calciumhopatenat und Meclofenoxat-hydrochlorid, welche für ihre Gehirnschutzwirkung bekannt sind, zeigten keine signifikante Aktivität.

Bromocryptin ist bekannt für seine antidepressive Aktivi-

tät, wie in «J. Affect. Disord.», Vol. 1, 173 (1979) beschrieben, jedoch besitzen die erfindungsgemässen Verbindungen eine ausgezeichnete antidepressive Aktivität, die merklich höher ist als diejenige von Bromocryptin, wie in Tabelle 6 durch die Bestimmung der Reserpin-induzierten Immobilität belegt wird; dies ist eine der Methoden für die Prüfung von Antidepressiva.

Wie in Tabelle 7 gezeigt, weisen die erfindungsgemässen Verbindungen eine ausgezeichnete dopaminähnliche Aktivität auf.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I besitzen eine ausgezeichnete antihypertensive Aktivität, vasodilatorische Aktivität, Anti-Ulceraktivität, Hemmwirkung der gastrischen Sekretion, Wirkung zur Verbesserung des Gehirnmotabolismus, antidepressive Aktivität und dopaminähnliche Aktivität und sind demzufolge nützlich für die Prävention und Behandlung von verschiedenen Leiden, wie Hypertension, eine grosse Anzahl von Venenleiden, peptischen Ulcer, Gehirnanomalitäten, Parkinsonismus und hohe Prolactin-Blutleiden.

Referenzbeispiel 1

6-Methylergolin-8β-ylmethanol (beschrieben in «J. Biol. Chem.», Vol. 108, 595 (1935); «Helv. Chim. Acta», Vol. 32, 1947 (1949); «Collect. Czech. Chem. Commun.», Vol. 33, 577 [1968])

Die obengenannte Verbindung wurde durch ein modifiziertes Verfahren des in «Collect. Czech. Chem. Commun.», Vol. 33, 577 (1968), beschriebenen Verfahren hergestellt. 10 g Natriumborhydrid wurden in kleinen Anteilen zu einer Mischung von 10 g 9,10-Dihydrolysergsäuremethylester, 80 ml Methanol und 40 ml Wasser gegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 1 h unter Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde unter reduziertem Druck konzentriert, und Eiswasser wurde dazugefügt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 7,2 g der Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen erhalten wurden.

Referenzbeispiel 2

6-Methylergolin-8β-ylmethyl-tosylat (beschrieben in «Helv. Chim. Acta», Vol. 41, 1984 [1958]; «Collect. Czech. Chem. Commun.», Vol. 33, 577 [1968], usw.)

5,0 g p-Toluolsulfonylchlorid wurde in kleinen Teilen zu einer Mischung von 5,0 g 6-Methylergolin-8β-ylmethanol und 50 ml Pyridin unter Rühren zugegeben, und die erhaltene Mischung wurde während 3 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 4 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde dann während 30 min gerührt. Die Mischung wurde mit Eiswasser verdünnt, mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 6,9 g der Titelverbindung als farblose Kristalle erhalten wurden. Die so erhaltenen Kristalle wurden aus Dichlormethan/Isopropylacetat umkristallisiert, wobei farblose Plättchen erhalten wurden, F. 195–199 °C (Zers.).

NMR (CDCl₃) 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 Typ d, J = 8,2 Hz]), 7,78 (2H, AB Typ d, J = 8,2 Hz), 8,04 (1H, br).