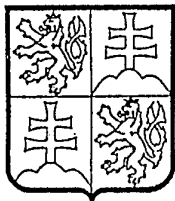


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu :

## 276 696

(21) Číslo přihlášky : 5604-90.Z  
(22) Přihlášeno : 13 11 90  
(30) Prioritní data : 20 11 89 - DE -  
89/3938701  
(40) Zveřejněno : 19 02 92  
(47) Uděleno : 20 05 92  
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 15 07 92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> :  
C 07 D 457/02  
//A 61 K 31/48

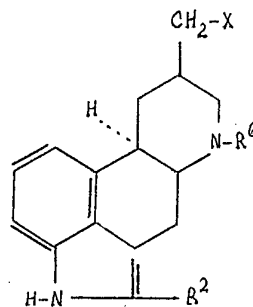
(73) Majitel patentu : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLÍN (DE)

(72) Původce vynálezu : SAUER GERHARD dr.,  
BRUMBY THOMAS dr.,  
WACHTEL HELMUT dr.,  
LÖSCHMANN PETER-ANDREAS,  
TURNER JONATHAN dr., BERLÍN (DE)

(54) Název vynálezu : Deriváty ergolinu, způsob jejich výroby a  
jejich použití v léčivech

(57) Anotace :

Deriváty ergolinu vzorce I a jejich adič-  
ní sole s kyselinami, způsob jejich výro-  
by a použití v léčivech a léčiva obsahu-  
jící tyto sloučeniny.



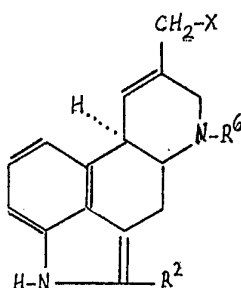
(I)

Vynález se týká nových derivátů agroklavinu a elymoklavinu, jejich výroby a použití v léčivech, jakož i mezisloučenin k jejich výrobě a způsobu výroby mezisloučenin.

Agroklavin a elymoklavin jsou vysoce účinné přírodní ergotalkaloidy, které se vyskytují na travinách infikovaných *Claviceps purpurea*. Mají celé spektrum účinků známých u ergotalkaloidů.

Zavedením uhlovodíků s delším řetězcem do polohy 6 a substitucí v poloze 2 se vliv různých receptorů změní a zvýší se metabolická stabilita. Deriváty ergolinu substituované podle vynálezu vykazují proto ve srovnání s deriváty agroklavinu a elymoklavinu substituovanými 6-methylem zesílenou dopaminergenní účinnost a větší selektivitu. Současně se zpomaluje metabolický rozklad.

Vynález se týká sloučenin vzorce I a jejich adičních solí s kyselinami



I /

ve kterém

$R^2$  znamená halogen, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanyl se 2 až 4 atomy uhlíku,

$R^6$  znamená alkyl se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkyl-alkyl se 3 až 5 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části,

X znamená vodík, hydroxyskupinu nebo acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Fyziologicky snášitelné adiční sole s kyselinami se odvozují od známých anorganických a organických kyselin, jako například od kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny citronové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny vinné a jiných.

Pod alkylem se rozumí alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek. butyl, terc. butyl, pentyl, hexyl, 2,2-dimethylpropyl, 2-methylbutyl, isopentyl aj.

Značí-li  $R^2$  nebo  $R^6$  alkenylový zbytek, pak tento přednostně obsahuje jen jednu dvojnou vazbu, přičemž dvojná vazba v  $R^6$  nemůže sousedit s atomem dusíku. Jako alkenylové zbytky jsou vhodné například: vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-butenyl, methallyl.

Značí-li  $R^6$  cykloalkyl-alkylovou skupinu, míní se například cyklopropylmethyl, cyklopropylethyl nebo cyklobutylmethyl.

Acylové skupiny v substituentu X se odvozují od alifatických karboxylových kyselin jako od kyseliny mravenčí, kyseliny octové, kyseliny propionové, kyseliny máslé, kyseliny kapronové, kyseliny trimethyloctové, přičemž se přednostně používá kyselina octová. Výhodné prováděcí formy pro  $R^6$  jsou alkylly s alkenyly až se 4 atomy uhlíku a cykloalkyl-alkylly až s 5 atomy uhlíku.

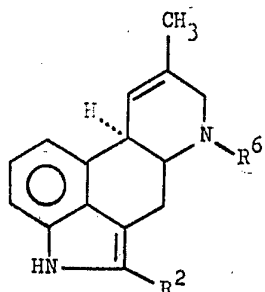
Sloučeniny vzorce I mohou být jako isomery E nebo Z, v případě, že je přítomné chirální centrum ve zbytku  $R^2$ , jako diastereomery a jako jejich směsi. Isomery a směsi isomerů jsou ve vynálezu také zahrnuty.

Sloučeniny vzorce I jakož i jejich adiční sole s kyselinami jsou na základě své cen-

trálně dopaminergenní účinnosti použitelné jako léčiva. Protože se vyznačují zejména dopaminagonistickým účinkem, aniž by nastávaly silné  $\alpha$ -adrenergní efekty, hodí se sloučeniny podle vynálezu zejména k léčení Parkinsonovy nemoci.

Dopaminagonistický účinek byl stanoven pomocí metody automatické registrace stereotypů u krys, popsané Horowskim (Arzneim. Forsch. 12, 2281-2286, 1978): hned po intraperitoneálním podání zkušební látky, popřípadě vehikula se samci krys druhu Wistar (90 až 120 g) umístí jednotlivě do nádob z akrylátového skla. Elektrodynamickým snímáním systémem umístěným před hlavou zvířete se během 60 minut registruje počet kontaktů s ocelovou nádobkou s centrální kovovou tyčinkou jako následek stereotypních žvýkacích, lízacích a hlodacích pohybů. Střední hodnoty  $\pm$  S.E.M počtu kontaktů během 60 minut pro různé ošetřované skupiny, které mají vždy 12 zvířat, se spočítají a zjistí se signifikance rozdílů mezi středními hodnotami různých dávek zkušební látky ve srovnání s kontrolní skupinou ošetřenou vehikulem pomocí jednoduché odchylkové analýzy ve spojení s Dunnettovým testem.

Výsledky jsou uvedené v následující tabulce.



Tabulka

Vyvolání stereotypů u krys během 60 minut po intraperitoneálním ošetření vehikulem popř. různými dávkami ergolinů (x:p<0,01, xx:p<0,01, odchylková analýza/Dunnettův test vs. kontrola)

n: Počet pokusných zvířat pro ošetřovanou skupinu

| Stereotypy (počítáno pro 60 minut) Střední hodnota<br>$\pm$ S.E.M |                                                 |    |                |                   |                   |                  |                   |                    |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----|----------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Dávka zkušební látky                                              |                                                 |    |                |                   |                   |                  |                   |                    |
| R <sup>2</sup>                                                    | R <sup>6</sup>                                  | n  | Kontrola       | 0,025             | 0,1               | 0,39             | 1,56              | 6,25               |
| CH <sub>3</sub>                                                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 12 | 859 $\pm$ 98   | 4726 $\pm$ 1148xx | 7601 $\pm$ 1182xx | 9200 $\pm$ 672xx | 10150 $\pm$ 598xx | --                 |
| Cl                                                                | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 12 | 1195 $\pm$ 121 | 2091 $\pm$ 394    | 6470 $\pm$ 1018xx | 7364 $\pm$ 927xx | 8837 $\pm$ 699xx  | 10397 $\pm$ 1126xx |

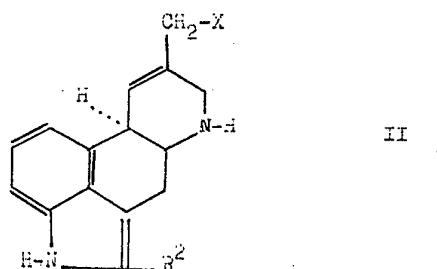
Jako léčiva se sloučeniny podle vynálezu používají ve formě farmaceutického přípravku, který vedle účinné látky pro enterální nebo parenterální aplikaci obsahuje vhodné farmaceutické organické nebo anorganické inertní nosné látky, jako například vodu, želatinu, arabskou gumu, mléčný cukr, škrob, stearat hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly atd. Farmaceutické přípravky mohou být v pevné formě, jako například jako tablety, dražé, čípky, kapsle nebo v kapalně formě, například jako roztoky, suspenze nebo emulze. Mimo to popřípadě obsahují pomocné látky, jako prostředky konzervační, stabilizační, smáčecí nebo emulgátory, sole ke změně osmotického tlaku nebo pufrů.

Sloučeniny podle vynálezu se používají v dávce 0,001 až 10 mg aktivní substance ve fyziologicky snášitelném nosiči. Používání sloučenin podle vynálezu se provádí v dávce 0,00001 až 0,1 mg/kg/den, zejména 0,001 až 0,1 mg/kg/den, analogicky známému prostředku Bromocriptin.

Výroba sloučenin podle vynálezu vzorce I se může provádět o sobě známými metodami.

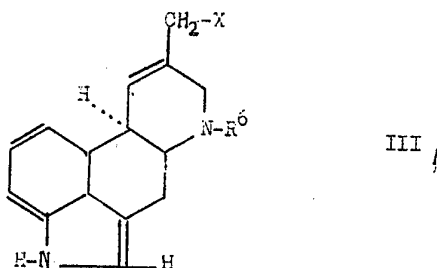
Ke sloučeninám vzorce I se například dojde tím,

a) že se sloučeniny vzorce II



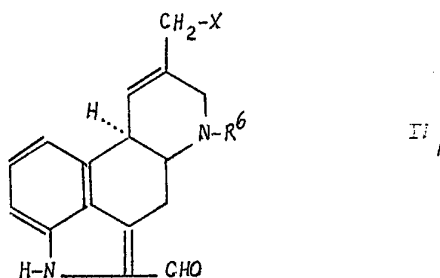
kde  $R^2$  a X mají dříve uvedený význam,  
alkylují nebo alkenylují na sloučeniny s  $R^6$  s dříve uvedeným významem,  
nebo

b) že se sloučeniny vzorce III



kde  $R^6$  a X mají dříve uvedený význam,  
halogenují na sloučeniny vzorce I s  $R^2$  ve významu halogenu,  
nebo

c) že se sloučeniny vzorce IV



kde  $R^6$  a X mají dříve uvedený význam,

$\alpha$ ) Wittigovou reakcí přemění ve sloučeniny s  $R^2$  ve významu alkenylového zbytku se 2 až 4 atomy uhlíku nebo

$\beta$ ) převedou v 1-hydroxy-alkylované deriváty s 1 až 4 atomy uhlíku v 1-hydroxy-alkylovém zbytku a tyto se pak popřípadě dehydratují na sloučeniny s  $R^2$  ve významu alkenylového zbytku se 2 až 4 atomy uhlíku

a popřípadě se pak sloučeniny získané podle  $\alpha$ ) nebo  $\beta$ ), popřípadě po esterifikaci zbytku 2- $\text{CH}_2\text{OH}$  redukují na sloučeniny s  $R^2$  ve významu alkylového zbytku s 1 až 4 atomy uhlíku a popřípadě se pak acylová skupina v poloze 8 odštěpí, isomery se dělí a tvoří se adiční so-  
le s kyselinami.

Substituce v poloze 6 podle způsobu a) se může například provádět postupem popsaným A.Černým et al. Coll. Czech. Chem. Comm. **49**, 2828 (1984) nebo popsaným v EP 21206 tím, že se 6H-sloučenina vzorce II nechá reagovat s příslušným  $R^6$ -halogenidem (bromidem, chloridem, jodidem). Účelně se reakce provádí v inertním rozpouštědle jako v dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu, acetonitrilu nebo nitromethanu v přítomnosti bází jako hydroxidů alkalických kovů nebo uhličitánů alkalických kovů.

Halogenace sloučenin vzorce III podle varianty b) se provádí postupem popsaným v EP-56358 popřípadě EP-141387, přímou halogenací 2H-sloučeniny vhodným halogenačním prostředkem popř. bromem v přítomnosti bromovodíku.

Zavedení substituentu  $R^2$  může nastat před substitucí nebo po substituci v poloze 6.

Přeměna 2-formylové sloučeniny vzorce IV na sloučeniny vzorce I, kde  $R^2$  značí alkenylový zbytek, se provádí podle metody c  $\alpha$ ) Wittigovou reakcí tím, že se nechá reagovat například s alkyltrifenylfosfoniumhalogenidem v polárních rozpouštědlech jako cyklických a acyklických etherech, chlorovaných uhlovodících, dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu při teplotách  $-50^\circ\text{C}$  až  $+50^\circ\text{C}$ , přičemž k výrobě ylenů se přidávají silné báze jako alkoholáty alkalických kovů, lithiumporganyl aj.

Sloučeniny vzorce I s  $R^2$  ve významu alkenylového zbytku se také mohou vyrábět postupem c  $\beta$ ) tím, že se sloučeniny vzorce IV grignardováním nebo lithiovou alkylací přivedou v 1-hydroxy-alkylované deriváty a potom se dehydratují. Grignardování se může provádět obvyklými Grignardovými reagensy jako alkylmagnesium-halogenidy v aprotickém rozpouštědle jako v cyklických a acyklických etherech při hlubokých teplotách ( $-70^\circ\text{C}$  až  $20^\circ\text{C}$ ). Reakce s alkylolithiem probíhá za analogických podmínek. Následné zavedení dvojné vazby se může provádět obvyklými dehydratačními metodami jako například sulfonáty nebo acetáty, jako chloridem kyseliny methansulfonové v polárních rozpouštědlech jako v etherech v přítomnosti báze a popřípadě za zahřívání.

Obsahuje-li substituent  $R^2$  exocyklickou dvojnou vazbu, tak se tato může redukovat na odpovídající alkylový derivát. Například se redukce může provádět lithiem nebo sodíkem v kapalném amoniaku v inertním rozpouštědle jako cyklických a acyklických etherech v přítomnosti dárce protonů jako alifatických alkoholů.

Také 1-hydroxy-alkylované deriváty získané postupem c  $\beta$ ) se mohou obvyklým způsobem redukovat v odpovídající 2-alkylové deriváty reakcí s  $\text{NaBH}_4$  v kyselině octové.

K zavedení skupiny  $2\text{-CH}_3$  je výhodné, před redukcí zbytku  $2\text{-CH}_2\text{OH}$  tento esterifikovat kyselinami jako kyselinou pivalovou, kyselinou octovou, kyselinou benzoovou a potom redukovat známým způsobem jak je popsáno v německé patentové přihlášce P 3923211.5.

Selektivní odštěpení acylové skupiny v poloze 8 se provádí známými způsoby esterového štěpení, jako například alkoholáty alkalických kovů.

K tvorbě solí se sloučenina vzorce I rozpustí například v malém množství methanolu nebo methylenchloridu a přidá se koncentrovaný roztok žádané kyseliny.

Směsi isomerů se mohou obvyklými metodami, jako například krystalizací, chromatografií nebo tvorbou solí dělit v diastereomery popřípadě E/Z isomery.

Vynález také zahrnuje sloučeniny vzorce IV', které představují cenné meziprodukty k výrobě farmakologicky účinných sloučenin. Přeměna meziproduktů v účinné látky probíhá podle dříve popsaných metod k zavádění žádaných substituentů do polohy 8, 6 nebo 2.

Pokud se výroba výchozích sloučenin nepopisuje, jsou tyto známé nebo vyráběitelné analogicky známým sloučeninám nebo zde popsanými způsoby.

Například výroba 2-formyl-derivátu vzorce IV' podle nároku 6 se může provádět analogicky metodám, které jsou popsány v EP-A-89730164, oxidací Mannichovy báze nebo 2-hydroxymethylové sloučeniny. Zavedení 2-hydroxymethylové skupiny se dosáhne například paraformaldehyd/dimethylaluminiumchloridem jak je popsáno v německé patentové přihlášce P 3923211.

Následující příklady mají způsob podle vynálezu vysvětlit.

Výchozí sloučeniny

1.) 8,9-Didehydro-8-methyl-ergolin-6-karbonitril

56 g (0,23 mol) agroklavinu se rozpustí v 1,4 l dioxanu p.a. a přidá se 32,8 g (0,23 mol) uhličitanu draselného. Ve 300 ml dioxanu se rozpustí 50 g (0,47 mol) bromkyanu (jedna láhev, Merck) a najednou se přidá. Promyje se 100 ml dioxanu a nechá se 2 hodiny míchat při teplotě místnosti. Potom se ve vakuu oddestiluje (80 °C teplota lázně) největší část rozpouštědla, přičemž se jímá ke zničení přebytečného bromkyanu plní KOH. Zbytek dioxanu se odstraní na rotační odparce. Zbytek se extrahuje dichlormethanem a zahustí se. Krystalizací z methanolu se získá ve třech frakcích celkem 47,7 g (81 %) čistého produktu. Zbýlých 6,0 g matečného louhu se chromatografuje (1 kg silikagelu, diisopropylether/hexan 2:1, 3:1, 6:1 a diisopropylether). Získá se dalších 3,6 g (6 %). Výtěžek: 87 % krystaluje,  $[\alpha]_D = + 53,5^\circ$  ( $c = 1,0$  v chloroformu), teplota tání 180 až 190 °C (rozklad).

2.) 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-6-ergolin-karbonitril

Příprava se provádí jako v předchozím příkladu.

Výtěžek: 90 %,  $[\alpha]_D = + 30^\circ$  (0,5 % v pyridinu)

3.) 8,9-Didehydro-8-methyl-ergolin

K 1,2 l bezvodého amoniaku (před kondenzací sušen KOH) se přidá 37,9 g (0,15 mol) 8,9-didehydro-8-methyl-ergolin-6-karbonitrilu rozpuštěných v 900 ml tetrahydrofuranu. Nechá se 10 minut míchat aby teplota opět klesla na -78 °C a pak se po malých kouscích přidá celkem 18 g (2,2 mol) draslíku. Potom se roztok zbarví červeně. Přídavek jednoho ml methanolu vyvolá obvyklé modré zbarvení, které se po 10 minutách přidáním celkem 150 ml methanolu rozruší. Po odpaření amoniaku se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se důkladně extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem NaCl a po sušení síranem sodným se odpaří. Zbytek krystaluje z methanolu, přičemž se získá 22,2 g (65 %) čistého produktu ve třech frakcích. Chromatografie matečného louhu dává dalších 3,8 g.

Výtěžek: 76 % krystalizovaného,  $[\alpha]_D = - 112,8^\circ$  ( $c = 1,0$  chloroform), teplota tání 125 až 133 °C.

4.) 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-ergolin

V asi 2 litrech suchého, kapalného amoniaku se při -78 °C suspenduje 37 g lithium-amidu (1,6 mol) a potom se přidá 54 g 8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-6-ergolin-karbonitrilu (0,2 mol) v pevné formě. Po 30 minutách se přidá 7,5 g krájeného lithia, přičemž po 30 minutách vznikne intenzivně modré zbarvení. Po 5 minutách se směs odbarví přidáním chloridu amonného. Přidá se 50 ml vody, amoniak se odpaří a opatrně se přidá celkem 1,5 l vody. Směs se míchá 30 minut za chlazení ledem; krystaly se odsají, promyjí a suší.

Výtěžek: 40,6 g (83 % teorie),  $[\alpha]_D = - 99^\circ$  (0,5 % v pyridinu).

5.) 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-2-methyl-ergolin

A) 8-Acetoxymethyl-8,9-didehydro-2-hydroxymethyl-6-ergolin-karbonitril

Rozpustí se 44,4 g 8-acetoxymethyl-8,9-didehydro-6-ergolin-karbonitrilu (144 mmol) v 7,5 litrech dichlormethanu; přidá se 65 g paraformaldehydu (2,1 mol) a směs se ochladí na -50 °C. K tomu se rychle přikape 800 ml jednomolekulárního roztoku dimethylaluminiumchloridu v hexanu (800 mmol). Po 10 minutách míchání se roztok opatrně vlije do 6 litrů vody, směs se míchá 30 minut a potom se přidá roztok 240 g kyseliny vinné v 1,6 litru

vody. Po 30 minutách se zalkalizuje 450 ml koncentrovaného roztoku amoniaku, organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje třikrát dichlormethanem, všechny organické fáze se suší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se na silikagelu chromatografuje směsí hexan/acetan a nechá se krystalovat ze směsi acetát/diisopropylether.

Výtěžek: 17,2 g (35 % teorie),  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

B) 8-Acetoxymethyl-8,9-didehydro-2-trimethylacetoxymethyl-6-ergolin-karbonitril

10,1 g 8-Acetoxy-8,9-didehydro-2-hydroxymethyl-6-ergolin-karbonitrilu (3 mmol) se rozpustí ve 150 ml pyridinu a 30 ml chloridu kyseliny pivalové a míchá se 30 minut při teplotě místnosti. Potom se přidá led, míchá se opět 30 minut, zředí se vodou, zalkalizuje amoniakem a extrahuje se dichlormethanem. Organické fáze se suší, odpaří a chromatografují se dichlormethanem na oxidu hlinitém. Krystalizací z diisopropyletheru se získá 8,9 g (70 % teorie),  $[\alpha]_D^{16} = +16^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

C) 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-2-trimethylacetoxymethyl-6-ergolin-karbonitril

Ve 100 ml methanolu se suspenduje 4,2 g 8-acetoxymethyl-8,9-didehydro-2-trimethylacetoxymethyl-6-ergolin-karbonitrilu (10 mmol), přidá se 100 mg natriummethylátu a hodinu se míchá při teplotě místnosti. Za chlazení ledem se zředí vodou a sraženina se odsaje.

Výtěžek: 3,65 g (96 % teorie),  $[\alpha]_D^{31} = +31^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

D) 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-2-methyl-ergolin

Kondenzuje se 25 ml suchého amoniaku v baňce pod atmosférou argonu, přidá se 0,7 ml anilinu (7,5 mmol) a 920 mg lithiumamidu (40 mmol) a míchá se 15 minut při  $-45^\circ\text{C}$ . Potom se přidá 1,89 g 8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-2-trimethylacetoxymethyl-6-ergolin-karbonitrilu (5 mmol) a 30 minut se míchá při  $-45^\circ\text{C}$ . Potom se ochladí na  $-70^\circ\text{C}$ , přidá se 290 mg lithia a míchá se dokud nevznikne intensivní modré zbarvení. Po 5 minutách se přidá tolik chloridu amonného, až zbarvení zmizí, přikape se trochu vody a amoniak se odpaří. Při dalším zředování vodou za ochlazení ledem vzniká sraženina, která se odsaje a suší.

Výtěžek: 782 mg (56 % teorie),  $[\alpha]_D^{111} = -111^\circ$  (0,5 % v pyridinu).

6.) 8,9-Didehydro-2,8-dimethyl-ergolin

Z 8,9-didehydro-6,8-dimethyl-ergolinu se jak v předchozím příkladu popsáno, Prinsovou reakcí (stupeň A) vyrobí 8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-hydroxymethyl-ergolin.

Výtěžek po krystalizaci z dichlormethanu 67 %,  $[\alpha]_D^{183} = -183^\circ$  (0,5 % v pyridinu). Acetylací (stupeň B) trimethylacetylchloridem se získá 8,9-didehydro-6,8-dimethyl-2-trimethylacetoxymethyl-ergolin v 80% výtěžku,  $[\alpha]_D^{147} = -147^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

Z tohoto se redukcí lithiem v amoniaku (stupeň D) získá 8,9-didehydro-2,6,8-trimethyl-ergolin v 95% výtěžku,  $[\alpha]_D^{179} = -179^\circ$  (0,5 % v chloroformu). Potom se s bromkyanem (jak popsáno pod 1) vyrobí 8,9-didehydro-2,8-dimethyl-6-ergolin-karbonitril v 74% výtěžku,  $[\alpha]_D^{36} = +36^\circ$  (0,1 % v chloroformu).

5,4 g 8,9-Didehydro-2,8-dimethyl-6-ergolin-karbonitrilu (20 mmol) se rozpustí v 1 litru ledové kyseliny octové, přidá se 20 ml vody a 5 g zinkového prachu a 2 hodiny se zahřívá na  $110^\circ\text{C}$ . Po přidání dalších 3 g zinkového prachu a 10 ml vody reakce je po 90 minutách při  $110^\circ\text{C}$  ukončena. Potom se sraženina odfiltruje, filtrát se hodně zahustí, zalkalizuje roztokem amoniaku a vytřepe se acetátem. Organická fáze se suší síranem sodným a odpaří se, zbytek krystaluje z acetátu.

Výtěžek: 2,6 g (53 % teorie),  $[\alpha]_D^{141} = -141^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

## 7.) Obecný pracovní předpis k alkylaci v poloze 6

1,0 mmol ergolinu, 7,0 mmol uhličitanu draselného, 0,5 mmol tetrabutylamoniumhydro-sulfátu a 50 ml nitromethanu se dají v uvedeném pořadí dohromady a přidá se 5 mmol alky-lačního prostředku (v případě chlormethylcyklopropanu se použije 10 ekvivalentů a navíc se přidají 2 ekvivalenty bezvodého lithiujodidu). Míchá se při 20 až 50 °C (mezi 2 a 47 hodinami, DC) a potom se filtruje přes písek/celit. Zbytek na filtru se důkladně pro-myje dichlormethanem a rozpouštědlo se ve vakuu odstraní. Zbytek se filtruje přes oxid hlinitý (akt. 3) (acetát) a surový produkt získaný po odtažení rozpouštědla krystaluje. V mnoha případech se potom musí ještě chromatografovat.

Analogicky se vyrobí:

## 8,9-Didehydro-8-methyl-6-n-propyl-ergolin

Výtěžek: 64 % (krystalováno z acetátu),  $[\alpha]_D^{20} = -121,6^\circ$  ( $c = 0,5$  v chloroformu), teplota tání 127 až 130 °C (z acetátu)

## 6-Allyl-8,9-didehydro-8-methyl-ergolin

Výtěžek: 15 % (krystalováno z acetát/hexan),  $[\alpha]_D^{20} = -161,5^\circ$  ( $c = 0,4$  v chloroformu), teplota tání 156 až 158 °C (z acetát/hexan).

## 6-Cyklopropylmethyl-8,9-didehydro-8-methyl-ergolin

Výtěžek: 68 % (41 % krystalů z acetát/hexan),  $[\alpha]_D^{20} = -126,6^\circ$  ( $c = 0,5$  v chloroformu), teplota tání 192 až 195 °C (z acetát/hexan).

## 8,9-Didehydro-6-ethyl-8-methyl-ergolin

Výtěžek: 30 % (25 % krystalů z acetátu), teplota tání 225 až 229 °C, subl. od 180 °C (z acetátu).

## 8.) 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-6-n-propyl-ergolin

Rozpustí se 19 g 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-ergolinu (80 mmol) v 1,5 litru DMF, přidá se 46 ml diazabicyklodecenu a 73 ml 1-bromopropanu (0,8 mol) a míchá se 5 hodin při teplotě místnosti a 1 hodinu při 50 °C. Nechá se ochladit, přidá se polonasycený roz-tok kuchyňské sole a extrahuje se dichlormethanem. Organické fáze se suší a nakonec po přidání toluenu se odpaří k suchu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu a krystaluje z acetátu.

Výtěžek: 13 g (58 % teorie),  $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$  (0,5 % v pyridinu)

Analogickým způsobem se vyrobí:

## 6-Ethyl-8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-ergolin

Výtěžek 43 %

## 6-Allyl-8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-ergolin

Výtěžek 67 %

## Příklad 1

Analogicky pracovnímu předpisu (7) k alkylaci v poloze 6, popsanému u výroby výcho-zích sloučenin se získají:

## 8,9-Didehydro-6-ethyl-2,8-dimethyl-ergolin

Výtěžek 15 %,  $[\alpha]_D^{20} = -184^\circ$  (0,1 % v chloroformu)

## 8,9-Didehydro-2,8-dimethyl-6-n-propyl-ergolin

Výtěžek 60 %,  $[\alpha]_D^{20} = -152^\circ$  (0,5 % v chloroformu)

6-Allyl-8,9-didehydro-2,8-dimethyl-ergolin

Výtěžek 18 %,  $[\alpha]_D = -192^\circ$  (0,5 % v chloroformu)

6-Cyklopropylmethyl-8,9-didehydro-2,8-dimethyl-ergolin

Výtěžek 9 %,  $[\alpha]_D = -153^\circ$  (0,1 % v chloroformu)

#### Příklad 2

Analogicky metodě (8) popsané při výrobě výchozích sloučenin se získají:

8,9-Didehydro-6-ethyl-8-hydroxymethyl-2-methyl-ergolin

Výtěžek 29 %,  $[\alpha]_D = -141^\circ$  (0,5 % v pyridinu)

8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-2-methyl-6-n-propyl-ergolin

Výtěžek 13 %,  $[\alpha]_D = -78^\circ$  (0,5 % v pyridinu)

6-Allyl-8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-2-methyl-ergolin

Výtěžek 19 %,  $[\alpha]_D = -150^\circ$  (0,5 % v pyridinu)

6-Cyklopropylmethyl-8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-2-methyl-ergolin

Výtěžek 27 %

#### Příklad 3

8-Acetoxymethyl-8,9-didehydro-2-methyl-6-n-propyl-ergolin

231 ml 8,9 Didehydro-8-hydroxymethyl-2-methyl-6-n-propyl-ergolinu (0,79 mmol) se rozpustí ve 4 ml pyridinu, přidá se 0,8 ml acetanhydridu a míchá se 30 minut při teplotě místnosti. Potom se přidá led, nechá se 1 hodinu stát, zalkalizuje se amoniakem a extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se suší síranem sodným a odpaří. Výtěžek po krystalizaci ze směsi diisopropylether/hexan 160 mg (60 % teorie),  $[\alpha]_D = -113^\circ$  (0,5 % v chloroformu).

#### Příklad 4

2-Chlor-8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-6-n-propyl-ergolin

V 900 ml dioxanu se rozpustí 0,97 g 8-acetoxymethyl-8,9-didehydro-6-n-propyl-ergolinu (3 mmol), přidá se 1 g N-chlorsukcinimidu a míchá se 16 hodin při  $90^\circ\text{C}$ . Pak se nechá ochladit, přidá se nasycený roztok kuchyňské sole a třikrát se vytřepe acetátem. Organické fáze se suší síranem sodným, odpaří se a na oxidu hlinitém se chromatografuje dichlormethanem a acetátem. Surový produkt se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu a 20 ml 1 N louhu draselného a 4 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Zpracuje se jak popsáno shora, zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí acetát/methanol a pak krystaluje z dichlormethanu.

Výtěžek 53 mg (6 % teorie),  $[\alpha]_D = -126^\circ$  (0,1 % v pyridinu).

Analogicky se vyrobí následující sloučeniny:

2-Chlor-8,9-didehydro-8-methyl-6-n-propyl-ergolin

Výtěžek 27 %

2-Chlor-8,9-didehydro-6-ethyl-8-methyl-ergolin

Výtěžek 19 %

2-Chlor-8,9-didehydro-6-ethyl-8-hydroxymethyl-ergolin

Výtěžek 29 %

Výchozí sloučenina 8-acetoxymethyl-8,9-didehydro-6-n-propyl-ergolin se získá analogicky příkladu 3.

Výtěžek 52 %,  $[\alpha]_D = -88^\circ$  (0,5 % v chloroformu)

#### Příklad 5

##### 2-Brom-8,9-didehydro-8-methyl-6-n-propyl-ergolin

Ve 40 ml dioxanu se rozpustí 533 mg 8,9-didehydro-8-methyl-6-n-propyl-ergolinu (2 mmol) a přidá se 1,092 g pyrrolidon-hydrotribromidu (2,2 mmol) v 6 dávkách, které se přidají v 15 minutových intervalech. K tomu se dá 0,5 ml acetonu, míchá se 15 minut a pak se amoniakem zalkalizuje. Směs se zředí vodou a vytřepe dichlormethanem. Organické fáze se suší a odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí hexan/aceton a pak krystaluje z acetátu.

Výtěžek 324 mg (47 % teorie),  $[\alpha]_D = -163^\circ$  (0,5 % v pyridinu)

Analogicky se vyrobí:

##### 6-Allyl-2-brom-8,9-didehydro-8-methyl-ergolin

Výtěžek 47 %

##### 2-Brom-8,9-didehydro-6-ethyl-8-hydroxymethyl-ergolin

Výtěžek 73 %

##### 2-Brom-8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-6-n-propyl-ergolin

Výtěžek 43 %,  $[\alpha]_D = -125^\circ$  (0,5 % v pyridinu)

##### 6-Allyl-2-brom-8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-ergolin

Výtěžek 38 %

#### Příklad 6

##### 8,9-Didehydro-8-methyl-6-n-propyl-2-vinyl-ergolin

###### 1. 8,9-Didehydro-8-methyl-2-morfolinomethyl-6-n-propyl-ergolin

7,47 g 8,9-Didehydro-8-methyl-6-n-propyl-ergolinu, 24,0 g (0,19 mol) morfolinhydrochloridu, 4,5 g (0,15 mol) paraformaldehydu a 220 ml suchého dimethylformamidu se dá v uvedeném pořadí dohromady a směs se 30 minut míchá na olejové lázni vyhřáté na 100 °C. Ke zpracování se reakční roztok vylije na led, zalkalizuje se 25% roztokem  $\text{NH}_3$  a extrahuje toluenem. Po sušení  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odtažení toluenu ve vakuu se získaný surový produkt rozpustí ve 100 ml kyseliny trifluoroctové a 30 minut se míchá při 60 °C. Potom se reakční směs vylije na led a zalkalizuje se 25% roztokem  $\text{NH}_3$ . Po extrakci dichlormethanem, sušení  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odtažení rozpouštědla ve vakuu se získá tmavý olej, který se čistí chromatografií.

Výtěžek: 60 %,  $[\alpha]_D = -108,6^\circ$  (c = 0,5 v chloroformu)

###### 2. 8,9-Didehydro-2-formyl-8-methyl-6-n-propyl-ergolin

3,65 g této Mannichovy báze (10 mmol) se rozpustí ve 160 ml tetrahydrofuranu p.a., ochladí se na -40 °C a přidá se 1,6 až 3,2 ml (11,5 až 23,0 mmol) triethylaminu. Potom se najednou přikape roztok 1,5 ml (12,3 mmol) terc. butylhypochloridu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Po 5 minutách se směs kontroluje chromatograficky na tenké vrstvě DC. V případě, že se ještě nechá dokázat edukt, přidá se ještě hypochlorid. 30 minut po posledním přidání (DC) se ná sada vylije na led, alkalizuje se 25% roztokem  $\text{NH}_3$  a extrahuje acetátem. Surový produkt získaný po odtažení rozpouštědla se musí chromatografovat.

Výtěžek: 38 %,  $[\alpha]_D = -223,8^\circ$  (c = 0,1 v chloroformu)

### 3. 8,9-Didehydro-2-(1-hydroxy-ethyl)-8-methyl-6-n-propyl-ergolin

Ve 150 ml suchého tetrahydrofuranu se rozpustí 1,47 g aldehydu (5,0 mmol) a ochladí se na  $-65^{\circ}\text{C}$ . V 5 až 7 dávkách se přidá 10 až 15 mmol methyllithia (1,6 M roztok v etheru). Po posledním přidání se nechá roztát a míchá se 30 minut při teplotě místnosti. Průběh reakce se sleduje chromatograficky na tenké vrstvě. Ke zpracování se vylíje na led, zalkalizuje 25% roztokem  $\text{NH}_3$  a extrahuje se acetátem. Surový produkt získaný po odtážení rozpouštědla se chromatografuje.

Výtěžek: 63 %.

### 4. 8,9-Didehydro-8-methyl-6-n-propyl-2-vinyl-ergolin

300 mg předchozího surového produktu se rozpustí ve 40 ml tetrahydrofuranu p.a. a přidá se 1,4 ml (10 mmol) triethylaminu. Po přidání 0,8 (10 mmol) chloridu kyseliny methansulfonové se míchá ještě 30 minut při teplotě místnosti (DC po 5 minutách). Potom se směs vylíje na led, alkalizuje 25% roztokem  $\text{NH}_3$  a extrahuje se acetátem. Surový produkt získaný po odpaření rozpouštědla ve vakuu se chromatografuje.

Výtěžek po chromatografii (acetát/dichlormethan 1:1) 41 % (12 % krystaluje z acetát/hexan), teplota tání  $172$  až  $174,5^{\circ}\text{C}$  (rozkl.),  $[\alpha]_D^{20} = -201,3^{\circ}$  ( $c = 0,2$  v chloroformu).

#### Příklad 7

### 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-6-n-propyl-2-vinyl-ergolin

#### 1. 8-Acetoxymethyl-8,9-didehydro-2-hydroxymethyl-6-n-propyl-ergolin

Jak v předcházejícím příkladu popsáno jako stupeň 1, získá se z 5,99 g 8-acetoxymethyl-8,9-didehydro-6-n-propyl-ergolinu (18,5 mmol) po zpracování a chromatografii 3,86 g 2-hydroxymethyl-sloučeniny (asi 56 % teorie) jako olej.

#### 2. 8-Acetoxymethyl-8,9-didehydro-2-formyl-6-n-propyl-ergolin

Tento produkt se rozpustí ve 275 ml dichlormethanu, přidá se 12,6 g burele a 5 hodin se míchá při teplotě místnosti. Potom se chromatografuje dichlormethanem na oxidu hlinitém a odpaří se.

Výtěžek: 1,98 g.

#### 3. 8-Acetoxymethyl-8,9-didehydro-6-n-propyl-2-vinyl-ergolin

9,64 g methyl-trifenylfosfoniumbromidu se suspenduje ve 160 ml bezvodého tetrahydrofuranu a za chlazení ledem se přidá 2,42 g terc. butylátu draselného. Míchá se 30 minut za chlazení ledem, teplota se sníží na  $-50^{\circ}\text{C}$  a přikape se roztok aldehydu v 80 ml tetrahydrofuranu. Během 3 hodin se nechá zahřát na  $-10^{\circ}\text{C}$ , přidá se nasycený roztok kuchyňské sole a vytřepe se acetátem. Produkt se chromatografuje na silikagelu hexan/acetonem.

Výtěžek: 1,48 g

#### 4. 8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-6-n-propyl-2-vinyl-ergolin

Zmýdelnění acetylové skupiny se dosáhne rozpuštěním substance ve 40 ml dichlormethanu a 40 ml methanolu v přítomnosti 80 mg methylátu sodného za 22 hodin, při teplotě místnosti. Směs se vlije do nasyceného roztoku kuchyňské sole, extrahuje se dichlormethanem, organické fáze se suší síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje acetátem na oxidu hlinitém.

Výtěžek: 527 mg, z čehož z acetátu krystaluje 133 mg (celkový výtěžek 2,3 %),  $[\alpha]_D^{20} = -141^{\circ}$  (0,1 % v pyridinu).

#### Příklad 8

### 8,9-Didehydro-2-ethyl-8-hydroxymethyl-6-n-propyl-ergolin

Jak popsáno při výrobě výchozích sloučenin a 5D (anilin není nutný) se 370 mg 8,9-didehydro-8-hydroxymethyl-6-n-propyl-2-vinyl-ergolinu (1,2 mmol) redukuje lithiem v amoniaku, zpracuje se, na silikagelu se chromatografuje acetát/methanolem a ze směsi dichlormethan/diisopropylether/hexan krystaluje.

Výtěžek: 108 mg (29 % teorie),  $[\alpha]_D = -117^\circ$  (0,1 % v pyridinu)

#### Příklad 9

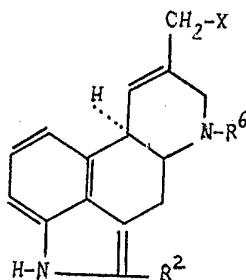
##### 8,9-Didehydro-2-ethyl-8-methyl-6-n-propyl-ergolin

2,0 mmol didehydro-2-(1-hydroxymethyl)-8-methyl-6-n-propyl-ergolinu se rozpustí ve 25 ml ledové kyseliny octové a pod argonem se přidá 1,0 g (26,4 mmol) natriumborhydridu (půl tablety). Po ukončení reakce (DC) se vylije na led, za chlazení alkalizuje 25% roztokem  $\text{NH}_3$  a extrahuje se dichlormethanem. Po odtažení rozpouštědla ve vakuu se získaný produkt chromatografuje dichlormethanem přes oxid hlinitý.

Výtěžek: 65 % (52 % krystaly z acetát/diisopropyletheru), teplota tání 152 až 154 °C,  $[\alpha]_D = -149,7^\circ$  (c = 0,5 % v chloroformu).

### P A T E N T O V É   N Á R O K Y

#### 1. Deriváty ergolinu vzorce I a jejich adiční sole s kyselinami



I,

ve kterém značí

$R^2$  halogen, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku

$R^6$  alkyl se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenyl s 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkyl-alkyl s 3 až 5 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části,

X vodík, hydroxyskupinu nebo acyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

#### 2. 8,9-Didehydro-2,8-dimethyl-6-n-propyl-ergolin

8,9-Didehydro-8-hydroxymethyl-2-methyl-6-n-propyl-ergolin

2-Brom-8,9-didehydro-8-methyl-6-n-propyl-ergolin

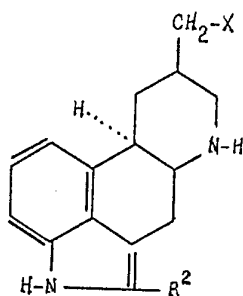
8,9-Didehydro-8-methyl-6-n-propyl-2-vinyl-ergolin

8,9-Didehydro-2-ethyl-8-methyl-6-n-propyl-ergolin

#### 3. Léčiva na bázi sloučenin podle nároku 1 až 2 k léčení nemocí vznikajících nedostatkem dopaminu.

#### 4. Způsob výroby sloučenin podle nároku 1, vyznačený tím,

a) že se sloučeniny vzorce II



III /

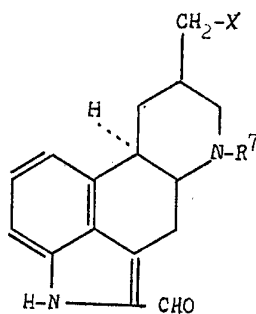
kde  $R^2$  a X mají dříve uvedený význam,

alkylují nebo alkenylují na sloučeniny s  $R^6$  ve shora uvedeném významu  
nebo

b) že se sloučeniny vzorce III

$\beta$ ) převedou v 1-hydroxy-alkylované deriváty s 1 až 4 atomy uhlíku v 1-hydroxy-alkylovém zbytku a tyto se pak popřípadě dehydratují ve sloučeniny s  $R^2$  ve významu alkenylového zbytku se 2 až 4 atomy uhlíku a potom se popřípadě sloučeniny získané podle  $\alpha$ ) nebo  $\beta$ ), popřípadě po esterifikaci zbytku  $2-CH_2OH$  redukují ve sloučeniny s  $R^2$  ve významu alkylového zbytku s 1 až 4 atomy uhlíku a potom se popřípadě acylová skupina v poloze 8 odštěpí, isomery se dělí a tvoří se adiční sole s kyselinami.

5. Sloučeniny vzorce IV' pro výrobu sloučenin podle nároku 1



IV' /

ve kterém  $R^7$  je karbonitril nebo  $R^6$  a  $R^6$  a X mají dříve uvedený význam.