

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203951
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 08 02 79
(21) (PV 884-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 02 78
(875978) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 31 03 80
(45) Vydáno 15 10 83

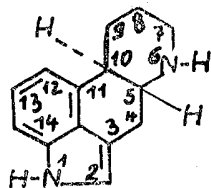
(51) Int. Cl.³
C 07 D 457/02

(72) Autor vynálezu KORNFELD EDMUND CARL a
BACH NICHOLAS JAMES, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy derivátů ergolinu

1

Sloučeniny s ergolinovým kruhovým systémem vzorce



mají překvapující řadu různých farmaceutických aktivit. Například mnoho amidů lysergové kyseliny 8 β -karboxy-6-methyl-9-ergoleny, mají cenné a unikátní farmakologické vlastnosti (Triviální název „ergolin“ je použit pro výše uvedenou strukturu a sloučenina s 9,10 dvojnou vazbou, vztahující se k lysergové kyselině se nazývá 9-ergolen spíše než 9,10-didehydroergolin. Název D-ergolin nebo D-8-ergolen se zde používá pro pojmenování specifických sloučenin. Písmeno „D“ označuje, že konfigurace uhlíkového atomu v poloze 5 má absolutní stereochemii označenou jako R a že atom vodíku je β , tj. nad rovinu kruhového systému. Avšak moderní názvosloví má tendenci vypouštět „D“ vzhledem k tomu, že nově syntetizované ergoliny nebo ergoleny

2

jsou univerzálně deriváty přírodních produktů, jako je lysergová kyselina nebo elymoclavín a ty všechny mají R stereochemickou konfiguraci „D“ řady, u které stereochemie na uhlíku v poloze 5 je zachována. Rozumí se, že veškeré sloučeniny nebo skupiny ergolinů nebo ergolenů zde uvedených mají také R-stereochemickou konfiguraci a to nezávisle na tom, zda u jména je nebo není uveden prefix „D“. Mezi tyto farmakologicky aktivní amidy kyseliny lysergové jsou zahrnuty v přírodě se vyskytující oxytoxické alkaloidy, jako je ergocornin, ergokryptin, ergonovin, ergocristin, ergosin, ergotamin a syntetické oxytoxické sloučeniny, jako je methergin, jakož i syntetické halucinogeny, jako je diethylamid lysergové kyseliny nebo LSD. Amidy 6-methyl-8-karboxyergolinu známé jako dihydroergotové alkaloidy jsou činidla s nižším účinkem a také nižší toxicitou, než mají samotné ergotové alkaloidy. Nedávno bylo nalezeno Clemensem, Semonickým a Meitesem a jejich spolupracovníky, že mnohé ergotové sloučeniny mají účinek inhibující prolactin. Ergocornin, dihydroergocornin, 2-brom- α -ergokryptin a D-6-methyl-8-kyanomethyl-ergolin jsou příklady těchto sloučenin. Odkazy na práce o nových poznatcích v oblasti chemie ergolinu jsou v následujících

pracích: Nagasawa a Meltes, *Proc. Soc. Exp'tl. Biol. Med.*, **135**, 469 (1970); Lutterbeck aj., *Brit. Med. J.*, **228**, 24, (1971); Heuson aj., *Europ. J. Cancer*, 353 (1970); *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 577 (1968); *Nature*, **221**, 666 (1969); Seda aj., *J. Reprod. Fert.*, **24** 263 (1971); Mantle a Finn, stejný časopis, 441; Semonský a spolupracovníci *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **36**, 2200 (1971); Schaar a Clemens, *Endocr.*, **90**, 285-8 (1972); Clemens a Schaar, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **139**, 659-662 (1972); Bach a Kornfeld, *Tetrahedron Letters*, 3225 (1974), a Sweeney, Clemens, Kornfeld a Poore, 64th Annual Meeting, American Association for Cancer Research, April 1973. Nedávno vyšlé patenty v oblasti chemie ergolinů nebo derivátů lysergové kyseliny zahrnují USA patent č. 3 923 812, USA patent č. 3 929 796, USA patent č. 3 944 582, USA patent číslo 3 954 988, USA patent č. 3 957 785, USA patent č. 3 959 288, USA patent č. 3 966 739, USA patent č. 3 968 111, USA patent číslo 4 001 242.

Parkinsonova nemoc známá také jako paralýza pohybového ústrojí nebo pohyb vyznačený třesem, byla nejprve popsána na konci 18. století. Je charakterizována třesením, ztuhnutím svalů a ztrátou polohových reflexů. Onemocnění obvykle probíhá pomalu v intervalech 10 až 20 let než symptomy způsobí znehybnění. Výrazy „Parkinsonismus“ a „Parkinsonovy syndromy“ zahrnují nejen Parkinsonovu nemoc, ale i Parkinsonismus vyvolaný léky a po-encefalitický Parkinsonismus. Léčení Parkinsonismu zahrnuje symptomatickou, výživnou a utišující terapii. Parkinsonova nemoc byla léčena různými anticholinergickými činidly, které spíše působí na pohyblivost a akinesii než třesení. Nedávno se začalo s používáním 1-dopa (1-dihydroxyfenylalanin) vzhledem k tomu, že bylo nalezeno, že ovlivňuje obsah katecholaminu v mozku pacientů ovlivněných Parkinsonismem. Naneštěstí 1-dopa se rychle metabolizuje. Bylo tedy navrženo použití inhibitorů monoaminooxidasy pro snížení degradace mozkových katecholaminů. Použití 1-dopa s inhibitorem dekarboxylasy bylo také použito pro zvýšení hladiny 1-dopa v mozku a tím pro zklidnění symptomů Parkinsonismu. Také bylo navrženo (Corrodi a spolupracovníci), že určité deriváty ergotu, jako jsou v přírodě se vyskytující alkaloidy, ergocornin jsou přímé dlouhodobé stimulanty receptoru dopaminu a jsou tak cennými pro léčení Parkinsonovy nemoci [viz *J. Pharm. Pharmac.* **25**, 409 (1973)]. Johnson aj. v *Experimentia* **29**, 763 (1973) diskutují výsledky Corrodiho aj., který uvádí, že ergocornin a 2-brom- α -ergokryptin stimuluje receptory dopaminu a rozšiřují jejich pozorování na ostatní ergotové alkaloidy. Trever W. Stone v *Brain Research* **72** 1977 (1974) popisuje potvrzení výše uvedených pokusů a přináší další důkaz, že er-

gotové alkaloidy mají stimulační účinek na receptor dopaminu.

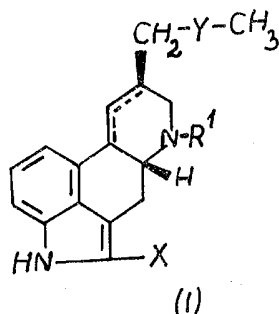
Převážná část chemických modifikací prováděná v oblasti ergotových alkaloidů zahrnuje přípravu syntetických amidů lysergové kyseliny, které mají některé, ale ne všechny vlastnosti jednoho nebo více z alkaloidů vyskytujících se v přírodě. Na základě nedávného výzkumu na vývoji inhibitorů prolaktinu bez CNS efektů je chemický zájem soustředěn na derivatizaci polohy 8 ergolinového kruhového systému. I když existuje několik publikací popisujících náhradu 6-methylskupiny v ergolinu za jiné skupiny, zejména vyšší alkylskupiny, Fehr, Stadler a Hoffman, *Helv. Chem. Acta* **53**, 2197 (1970) nechal reagovat methylestery kyseliny lysergové a dihydrolysergové s bromkyanem. Reakcí vzniklého 6-kyanoderivátu se zinkovým prachem a kyselinou octovou se získal odpovídající 6-norderivát, který se alkyloval ethyljodidem, například při přípravě směsi methylesterů 6-nor-6-ethyllysergové kyseliny a odpovídajícího esteru isolysergové kyseliny. 6-ethyl-8 β -methoxykarbonylergolín (6-ethyl-9,10-dihydroderivát methylesteru lysergové kyseliny) se také může připravit tímto způsobem. Pro žádný z těchto nových derivátů nebylo uvedeno použití. Barnardi aj. *It. Farmaco. Ed. Sci.*, **30**, 789 (1975) připravili několik analogů α -blokátoru, nicergolinu. Výchozí materiály zahrnují tyto sloučeniny jako 1-methyl-6-ethyl (allyl, cyklopropylmethyl)-8 β -hydroxymethyl-10 α -methoxyergolin. Tyto výchozí materiály se potom převedou na odpovídající 10 α -methoxy-8 β -(5-bromnikotinmethyl)deriváty. V nedávné práci Křepelka, Army, Kotva a Semonský, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **42**, 1209 (1977) připravili 6-alkylanalogy 8 β -kyanomethylergolinu a 8 β -methylergolinu (6-nofestoclavinu) včetně 6-ethyl, 6-n-propyl, 6-isopropyl, 6-n-butyl, 6-isobutyl a 6-n-heptyl derivátů. Tyto sloučeniny zvyšovaly „protilaktační a protihnízdící“ účinky u krys ve srovnání s odpovídajícími 6-methylderiváty. Detaily těchto biologických testů budou podle autorů publikovány. Cassady a Floss Lloydia **40**, 90 (1977) publikují přípravu 6-alkylderivátů elymoclavinu (6-methyl-8-hydroxymethyl-8-ergolenu). Podle publikovaných údajů se inhibiční účinek na prolactin zvyšuje s velikostí alkylskupiny na skupině N-6- z methylu na propyl, ale klesá zavedením butylskupiny. Niwaguchi aj., *J. Pharm. Soc. (Japan) (Yakugaku Zasshi)* **96** 673 (1976) připravili diethylamid 6-norlysergové kyseliny a realkylací tohoto meziproduktu připravili odpovídající 6-allyl, 6-ethyl a 6-n-propylderiváty LSD. Jejich farmakologie je diskutována v práci Hashimoto aj. *Europ. J. Pharm.* **45** 341 (1977).

USA patent č. 3 920 664 nárokuje D-2-halogen-6-alkyl (methyl, ethyl, n-propyl)-8 β -kyanomethylergoliny připravené demethylací odpovídající 6-methylsloučeniny a re-

alkylací postupem popsaným Fehrem aj. (výše). USA patent č. 3 901 894 márokuje 6-methyl-8 β -methylmenkaptomethylergoliny případně substituované v poloze 2 chlorem nebo bromem. USA patent č. 3 959 288 nárokuje analogické 8-methoxymethylsloučeniny.

Převážná část výše popsaných ergolinů nebo ergolenů jsou aktivní inhibitory prolactinu. Některé z těchto sloučenin jsou také použitelné pro léčení Parkinsonismu, například α -bromergokryptin (bromocriptin)-Brit. J. lin. Pharm., 3, 571 (1976) Brit. Med. J. 4 (1974) str. 442 a lergotril-Neurology 25 459 (1975).

Vynález se týká způsobu přípravy nové skupiny extrémně účinných inhibitorů prolactinu a léků pro léčení Parkinsonismu, které přísluší k ergolinové skupině. Vynález se týká způsobu přípravy nových sloučenin obecného vzorce I

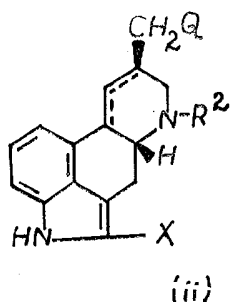


kde

R¹ je ethyl, n-propyl nebo allyl,

Y je O, S nebo SO₂,

X je atom vodíku, chloru nebo bromu, tečkovaná čára znamená případně přítomnou dvojnou vazbu, a jejich farmaceuticky vhodných solí s kyselinami, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

Q je odstupující skupina,

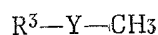
X je atom vodíku, chloru nebo bromu,

R² je atom vodíku, ethyl, n-propyl nebo allyl

nechá v libovolném prostředí reagovat s

A) alkylačním činidlem, jestliže R² je atom vodíku,

B) vytěsňujícím činidlem, které nahradí substituent v poloze 8, obecného vzorce III



(III),

kde

Y je O, S nebo SO₂ a

R³ je alkalický kov nebo kvartérní amoniový zbytek,

C) halogenačním činidlem, jestliže X je atom vodíku,

D) případně s hydrogenačním činidlem, jestliže R² je allyl a/nebo je přítomna vazba Δ^8 nebo Δ^9 .

Sloučeniny vzorce I, kde Y je SO se mohou připravit oxidací odpovídající sloučeniny, kde Y je atom síry. Vhodnými oxidačními činidly jsou perkyseliny, jako je m-chlorperbenzooxová kyselina nebo jodistan.

Farmaceuticky vhodné soli s kyselinami vzorce I zahrnují soli odvozené od anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusitá a kyselina fosforová, jakož i soli odvozené od netoxických organických kyselin, jako jsou alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, kyselina fosforová, jakož i soli odvozené od hydroxyalkanové kyseliny a dikarboxylové alkanové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny. Tyto farmaceuticky vhodné soli zahrnují sulfáty, pyrosulfáty, kyselé sulfáty, sulfity, kyselé sulfity, dusičnany, fosfáty, monohydrogenofosfáty, dihydrogenofosfáty, metafosfáty, pyrofosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, fluoridy, acetáty, propionáty, dekanáty, kapryláty, akryláty, formiáty, isobutyryáty, kapryláty, heptanáty, propioláty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleináty, mandeláty, butin-1,4-dioáty, hexin-1,6-dioáty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, methoxybenzoáty, ftaláty, tereftaláty, benzensulfonáty, toluensulfonáty, chlorbensensulfonáty, xylensulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyráty, citráty, laktáty, β -hydroxybutyráty, glykoláty, maláty, tartráty, methansulfonáty, propan-sulfonáty, naftalen-1-sulfonáty, a naftalen-2-sulfonáty.

Ve sloučenině vzorce II výše je skupina Q odstupující skupinou. Tato odstupující skupina způsobuje vznik kationtu v poloze 8, který potom reaguje s reakčním činidlem vzorce III. Vhodnými odstupujícími skupinami jsou například atom chloru, bromu nebo jodu nebo ester sulfonátu, jako je methyl, ethyl, propyl, fenyl, benzyl nebo tolylsulfonát.

Ve vzorci III výše je R³ alkalický kov, jako je sodík nebo draslík, s výhodou sodík. R³ je také kvartérní amoniový zbytek, který je stericky objemnou částí molekuly, jako je N,N,N-trimethyl-N-benzylamonium, tetrabutylamonium nebo N,N,N-triethyl-N-oktadecylamonium a s výhodou N,N,N-trimethyl-N-benzylamoniummethylát. Substi-

tuent R^3 je schopen vytvářet kationty ve všech případech.

Alkylačními činidly používanými ve stupni A ve výše uvedeném postupu jsou například ethyl-, n-propyl- nebo allylhalogenidy. Vhodnými inertními rozpouštědly jsou polární organická rozpouštědla, jako je dimethylacetamid, dimethylformamid, acetonitril nebo nitromethan. Reakce se provádí při teplotách v rozmezí 20 až 50 °C. Vhodné báze, které mohou být přítomné v reakční směsi jako činidla odstraňující kyseliny zahrnují nerozpustné anorganické báze, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, kyselý uhličitán sodný a hydroxid sodný, jakož i rozpustné báze, jako jsou terciární aminy, zejména aromatické terciární aminy, jako je pyridin.

Vhodnými halogenačními činidly použitelnými při postupu ve stupni C výše jsou N-chlorsukcinimid, N-chloracetanilid, N-chlorftalimid, N-chlortetrachlorftalimid, 1-chlorbenzotriazol, N-chlor-2,6-dichlor-4-nitroacetanilid, N-chlor-2,4,6-trichloracetanilid a sulfurylchlorid, přičemž toto reakční činidlo se používá buď samotné nebo s bortrifluorid etherátem. Použitelnými rozpouštědly pro halogenační reakci s N-bromsukcinimidem je dioxan. Při reakci s N-chlorsukcinimidem a převážnou částí ostatních sloučenin s pozitivním atomem halogenu se používá jako rozpouštědlo dimethylformamid a při použití SO_2Cl_2 se jako rozpouštědla použijí dichloromethan, nitromethan nebo acetonitril. Reakce se běžně provádí při teplotě místnosti.

6-allylskupina se může hydrogenovat na 6-n-propylskupinu standardními hydrogenačními metodami jako je katalytická hydrogenace, například palladium na uhlí. To je uvedeno ve stupni D výše uvedeného postupu.

Ve stupni D je také uvedeno, že případně přítomná vazba Δ^8 a Δ^9 se může redukovat hydrogenací a získá se odpovídající nasycená sloučenina v kterémkoli reakčním stupni, včetně konečného stupně. Vhodnými hydrogenačními činidly jsou například platina nebo palladium. Sloučeniny vzniklé touto redukcí jsou 8 β -sloučeniny.

Kterýkoli ze stupňů A, B, C nebo D se může provádět v libovolném pořadí. Rovněž tak kterýkoli ze stupňů může být konečným stupněm v reakčním sledu.

Příklady sloučenin spadajících do rozsahu vzorce I jsou:

D-6-ethyl-8 β -methylmerkaptomethyl-ergolin maleinát

D-2-chlor-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolin sukcinát

D-6-allyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin hydrochlorid

D-2-brom-6-allyl-8 β -methoxymethylergolin tartrát

D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethyl-9-ergolen hydrobromid

D-6-n-propyl-8-methoxymethyl-8-ergolen maleinát

D-2-chlor-6-allyl-8 β -methoxymethyl-9-ergolen benzoát

D-2-brom-6-ethyl-8-methylmerkaptomethyl-8-ergolen fosfát

D-6-n-propyl-8 β -methylsulfonylmethyl-9-ergolen maleinát.

Výhodnou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce I, kde R^1 je n-propyl, Y je S a X a tečkovaná čára mají význam uvedený výše. Zejména výhodnou skupinou jsou ty sloučeniny, kde R^1 je n-propyl, Y je S a X je atom vodíku a tečkovaná čára má význam uvedený výše. Jinou výhodnou skupinou jsou ty sloučeniny, které mají síru obsahující skupinu v poloze 8, tj. ty, ve kterých Y je S nebo SO_2 a kde R^1 je n-propyl a tečkovaná čára znamená, že dvojná vazba je nasycená.

Sloučeniny vzorce I se mohou připravit různými způsoby z různých výchozích materiálů přes sloučeniny vzorce II. Jedním snadno dostupným výchozím materiálem je lysergová kyselina (D-6-methyl-8 β -karboxy-9-ergolen) vznikající fermentací vybraných druhů *Claviceps*. Esterifikací karboxylové skupiny v poloze 8 a redukcí takto vzniklého esteru se získá 8-hydroxymethyl. Stejná sloučenina se může připravit z elymoclavinu, jiného výchozího materiálu, dostupného fermentací postupem podle USA patentu č. 3 709 891.

6-methylskupina D-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-9-ergoleny připravená z kteréhokoli výchozího materiálu se může odstranit a nahradit za ethyl, allyl nebo n-propylskupinu postupem podle USA patentu č. 3 920 664, příkladu 8. Podle tohoto postupu se samotný bromkyan, nebo s výhodou v inertním rozpouštědle, nechá reagovat například s D-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-9-ergolenem a získá se odpovídající 6-kyanoderivát. Vhodnými inertními rozpouštědly pro tuto reakci jsou chlorované uhlovodíky, jako je chloroform, methylenchlorid, chlorid uhličitý a ethylendichlorid, aromatické uhlovodíky včetně benzenu, toluenu nebo xylenu a polární rozpouštědla, jako je dimethylacetamid, dimethylformamid a dimethylsulfoxid. Reakční teplota není rozhodující a mohou se použít teploty od teploty místnosti až do teploty varu použitého rozpouštědla. Kyano-skupina se snadno odstraní redukcí se zinkovým prachem v kyselině octové a vzniká tak sekundární aminická funkce v poloze N-6, a tento amín se může alkylovat, například ethyljodidem v přítomnosti báze a získá se D-6-ethyl-8 β -hydroxymethyl-9-ergolen. Štěpící reakce zinkem v kyselině octové se

obvykle provádí při teplotě varu použitého rozpouštědla, tj. 100 až 120 °C. Štěpení kyanoskupiny se může také provádět kyselou nebo bazickou hydrolyzou. Navíc se místo zinku a kyseliny octové mohou použít i jiná redukční činidla, jako je Raney nikl a vodík. Alternativně se N-methylskupina může odstranit z 9-ergolenu reakcí s chlorformiátem, jako je methylchlorformiát, fenylchlorformiát, benzylchlorformiát a trichlorethylchlorformiát a získají se tak jako meziprodukty karbamáty, které se mohou štěpit a získá se požadovaný 6-nor-sekundární amin. Alkylace sekundárního amínu například ethyl, n-propyl nebo allylhalogenidem nebo tosylátem se provádí v inertním rozpouštědle, s výhodou v polárním organickém rozpouštědle, jako je dimethylacetamid, dimethylformamid, acetonitril nebo nitromethan při teplotě v rozmezí od 20 do 50 °C. Vhodnými bázemi, které mohou být přítomny v reakční směsi jsou činidla odstraňující kyseliny, jako jsou nerozpustné anorganické báze, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, kyselý uhličitán sodný a hydroxid sodný, jakož i rozpustné báze, jako jsou terciární aminy, zejména aromatické terciární aminy, jako je pyridin. Hydroxymethylová skupina v poloze 8 se potom esterifikuje snadno odstranitelnou skupinou, jako je p-toluensulfonyloxyskupina nebo methansulfonyloxyskupina (p-tosyl nebo mesyl deriváty). Esterifikace používá acylhalogenidy nebo anhydridy, například mesylchlorid nebo p-tosylbromid. Reakce se s výhodou provádí v rozmezí 20 až 50 °C. Tato esterová skupina se může naopak nahradit za methylmerkaptoskupinu postupem podle USA patentu č. 3 901 894, příkladu 3. Obdobně se mesyloxyskupina nebo p-tosyloxyskupina může nahradit za methoxyskupinu reakcí s methanolem v bázi nebo s methylsulfonylskupinou reakcí s methansulfonátem sodným. Tato reakce se může provádět vytvořením sodné soli, například methylmerkaptidu sodného za použití báze, například hydridu sodného, hydridu draselného, methoxidu sodného nebo ethoxidu sodného. Pro reakci se používají inertní polární rozpouštědla, jako je dimethylacetamid, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid. Reakční směs se obvykle zahřívá na teplotu v rozmezí od 50 do 100 °C. Náhrada mesyloxy nebo p-tosyloxyskupiny za methoxyskupinu se obvykle provádí v methanolu v přítomnosti kvartérní amoniové báze.

Výše uvedený reakční sled objasňuje alkylaci v poloze 6 před konečným odštěpením v poloze 8. Do rozsahu vynálezu spadá i provedení těchto dvou stupňů v opačném sledu, jmenovitě nahrazení části molekuly v poloze 8 před alkylací v poloze 6. Do rozsahu předloženého vynálezu spadá, jestliže odborník tyto stupně přehodí.

9-ergoleny s 8-methylsulfinylmethylskupinou, které mohou být meziprodukty při přípravě 8-methylsulfonylmethylsloučenin

vzorce I se připravují z odpovídajících 8-methylmerkaptomethylsloučenin reakcí s jodistanem nebo odpovídajícím oxidačním činidlem, jako jsou perkyseliny, například perbenzoová kyselina nebo peroctová kyselina při teplotě místnosti. S výhodou se používají ve vodě rozpustné soli 9-ergolenu ve vodě jako reakčním rozpouštědlem za neutrálních nebo kyselých podmínek.

Tyto 6-n-propyl(ethyl nebo allyl)-8-methoxy, methylsulfonyl nebo methylmerkaptomethyl-9-ergoleny připravené tímto způsobem jsou sloučeniny spadající do rozsahu sloučenin vzorce I. Tyto sloučeniny se mohou chlorovat nebo bromovat v poloze 2 postupem podle USA patentu č. 3 920 664 a získají se ty sloučeniny vzorce I, kde R¹ je atom chloru nebo bromu a které obsahují Δ⁹ dvojnou vazbu. Halogenační činidla, která se používají při tomto postupu zahrnují N-chlorsukcinimid, N-chloracetanilid, N-chlorftalimid, N-chlortetrachlorftalimid, 1-chlorbenzotriazol, N-chlor-2,6-dichlor-4-nitroacetanilid, N-chlor-2,4,6-trichloracetanilid a sulfurylchlorid, přičemž toto poslední reakční činidlo se používá buď samotné, nebo s bortrifluoridetherátem. Použité rozpouštědlo pro halogenační reakci s N-bromsukcinionidem je dioxan. Při reakci s N-chlorsukcinimidem a převážnou částí pozitivních halogenačních sloučenin se jako rozpouštědlo používá dimethylformamid, ale při použití SO₂Cl₂ se jako rozpouštědla používají dichlormethan, nitromethan nebo acetonitril. Reakce se běžně provádí při teplotě místnosti.

Výše uvedená halogenační reakce je diskutována tak, jak probíhá po stupních A nebo B. Halogenační reakce může také probíhat před stupni A nebo B. Případně halogenace se může také provést po hydrogenaci.

Lysergová kyselina, jeden z výchozích materiálů použitých výše se může také redukovat na odpovídající dihydrosloučeninu, dihydrolysergovanou kyselinu, běžně známou katalytickou hydrogenací za použití kyslíčnicku platičitého nebo jiného vhodného katalyzátoru v inertním rozpouštědle, s výhodou v nižším alkanolu. Esterifikace běžným způsobem poskytuje například methylester dihydrolysergové kyseliny. Methylskupina v poloze 6 se potom může odstranit reakcí s bromkyanem, jak je uvedeno výše a získá se sekundární aminoskupina. Sekundární aminoskupina se potom může alkylovat buď ethyljodidem, n-propyljodidem, nebo alkylbromidem a získá se sloučenina s ethyl, n-propyl nebo allyl skupinou v poloze 6 a methoxykarbonylovou (esterovou) skupinou v poloze 8. Sekundární amin se potom alternativně může acylovat acetylchloridem nebo propionylchloridem a získá se odpovídající amid v přítomnosti terciárního amínu při teplotě místnosti. Redukce amidické skupiny v poloze 6 a esterové skupiny v poloze 8 současnou redukcí hydri-

dem kovu, jako je lithiualuminiumhydrid v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti poskytuje odpovídající D-6-ethyl (nebo n-propyl)-8 β -hydroxymethylergolin. Další redukci alkylskupiny v poloze 6 běžnou hydrogenací, jako je katalytická hydrogenace poskytuje 6-n-propylsloučeniny. Obdobně D-6-ethyl (nebo n-propyl nebo allyl)-8 β -methoxykarbonylsloučenina, se může redukovat na odpovídající 8 β -hydroxymethylderivát použitím hydridu kovu jako redukčního činidla, například lithiualuminiumhydridu nebo trimethoxyborohydridu sodného v etherickém rozpouštědle (diethyletheru nebo tetrahydrofuranu) při teplotě místnosti nebo borohydridem sodným v ethanolu při teplotě varu reakční směsi. Esterifikace hydroxyskupiny v 8 β -hydroxymethylu se provádí působením methansulfonfylchloridu a poskytuje mesyloxiderivát. Následující reakcí tohoto derivátu se soli methanolu, methanthiolu nebo methansulfonové kyseliny se získají sloučeniny vzorce I, kde případná dvojná vazba je nasycená a X je atom vodíku, R¹ a Y mají význam uvedený výše. Každý z těchto derivátů se může chlorovat nebo bromovat v poloze 2 postupem podle USA patentu č. 3 920 664 a získají se sloučeniny vzorce I, kde X je atom chloru nebo bromu a případná dvojná vazba je nasycená a R¹ a Y mají význam uvedený výše. Pro reakci se používají stejné reakční podmínky jaké byly použity pro přípravu odpovídajících Δ^9 -ergolenů.

Výše uvedené ergolinové sloučeniny se mohou také připravit z elymoclavinu, jiného snadno dostupného výchozího materiálu, redukcí Δ^8 dvojně vazby a získá se D-6-methyl-8 β -hydroxymethylergolin. Stejně pořadí reakcí, náhrada methylu v poloze 6 za ethyl, n-propyl nebo allyl je následováno nahrazením hydroxymethylu za methoxymethyl, methylsulfonylmethyl nebo methylmerkaptomethyl přes meziprodukt, mesylester a tato reakce se může provést postupem uvedeným výše.

Elymoclavin samotný se může podrobit postupům uvedeným výše v reakčním sledu u methylesteru lysergové kyseliny včetně odštěpení methylskupiny v poloze 6, reakci s bromkyanátem a odštěpení kyanoskupiny z polohy 6. Potom následuje reakce takto vzniklého sekundárního aminu s alkyl nebo allylhalogenidem, a získá se D-6-ethyl, n-propyl nebo allyl-8-hydroxymethyl-8-ergolen. V tomto případě, vzhledem k tomu, že hydroxylová skupina v hydroxymethylskupině je allylickým hydroxylem, je možno provést náhradu za atom chloru a allylický chlor se snadno nahradí za methoxyl, methylsulfonyl nebo methylmerkaptoskupinu a získají se ty sloučeniny vzorce I, kde v poloze 8 je přítomna dvojná vazba a Y a R¹ mají význam uvedený výše. Výhodným chloračním činidlem pro allylický hydroxyl je směs trifenylofosfinu a chloridu uhličitého a rovněž tak se mohou použít i jiná chlorač-

ní činidla, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, diethylether hydrochlorid, halogenid fosforitý nebo POCl₃, přičemž při použití reaktivnějších činidel je nutno pracovat opatrně, aby nedošlo k tvorbě nežádoucích vedlejších produktů. Jak bylo uvedeno výše, veškeré sloučeniny vzorce I, kde X je atom chloru nebo bromu se mohou připravit z odpovídajících sloučenin, kde X je atom vodíku výše uvedeným způsobem. Tato chlorace nebo bromace v poloze 2 se může provádět s ostatními výše uvedenými meziprodukty, u kterých je například esterová skupina v poloze 8 a esterová skupina samotná se později nahrazuje za methoxymethyl nebo methylmerkaptomethylskupinu.

Případná dvojná vazba v poloze 8 nebo 9 se může redukovat za vzniku odpovídající nasycené sloučeniny v kterémkoli místě reakčního sledu, včetně konečného stupně. Použité redukční činidla jsou běžná činidla používaná pro katalytickou hydrogenaci, například katalytická hydrogenace na platině nebo palladiu. Sloučeniny vzniklé touto redukcí jsou 8 β -sloučeniny.

Jak je patrné z výše uvedené diskuse, kterýkoli ze stupňů, alkylace v poloze 6, odštěpení z polohy 8, halogenace v poloze 2 nebo případná hydrogenace 6-alkylskupiny nebo Δ^8 nebo Δ^9 dvojně vazby může probíhat při přípravě sloučenin vzorce I jako poslední. Změna reakčního sledu v těchto stupních je pro odborníka proveditelná.

Sloučeniny vzorce I a jejich soli s kyselinami jsou bylé krystalické pevné látky, snadno krystalizovatelné z organických rozpouštědel. Jejich příprava je blíže objasněna v následujících příkladech.

Příklad 1

Příprava D-6-n-propyl-8 β -merkaptomethylergolinu

Roztok se připraví z 100 g methyldihydrolysergátu a 2,5 l methylenchloridu. Přidá se 100 g bromkyanu a reakční směs se uzavře a nechá stát 24 až 25 hodin při teplotě místnosti. Chromatografií na tenké vrstvě alikvotního podílu byla nalezena 1 hlavní skvrna spolu s několika malými skvrnami. Organická fáze obsahující methyl-6-kyano-8 β -methoxykarbonylergolin vzniklý výše uvedenou reakcí se postupně promyje vodnou kyselinou vinnou, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá odparek, který podle chromatografie na tenké vrstvě vykazuje jednu hlavní skvrnu, která je méně polární než výchozí materiál a tato skvrna odpovídá D-6-kyano-8 β -methoxykarbonylergolinu. Sloučenina takto připravená má teplotu tání 202 až 205 °C. Výtěžek 98,5 g.

Reakční směs obsahující 59,6 g D-6-kyano-8 β -methoxykarbonylergolinu, 300 g zin-

kového prachu, 2,5 l kyseliny octové a 500 mililitrů vody se zahřívá k varu v atmosféře dusíku po dobu asi 7 hodin a potom se nechá stát dalších 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se potom filtruje a filtrát se naleje na led. Vzniklá vodná směs se zalkalizuje 14 N vodným hydroxidem amonným a alkalická fáze se extrahuje chloroformem. Chloroformová fáze se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Odpařením chloroformu se získá odparek obsahující D-8 β -methoxykarbonylergolinu vzniklý výše uvedenou reakcí. Produkt vykazuje teplotu tání 154 až 156 °C, výtěžek 49,6 g. Chromatografie na tenké vrstvě vykazuje jednu hlavní skvrnu a malou skvrnu odpovídající výchozímu materiálu.

Alternativně roztok 98,5 g D-6-kyano-8 β -methoxykarbonylergolinu se hydrogenuje na Raney niklu v dimethylformamidu. Původní tlak vodíku byl $3,44 \times 10^6$ dynů/cm². Po dokončení se hydrogenační směs filtruje a filtrát se zahustí ve vakuu na objem 200 mililitrů. Tato směs se naleje do vodné kyseliny vinné a kyselá fáze se extrahuje ethylacetátem. Vodná kyselá fáze se potom zalkalizuje 14 N vodným hydroxidem amonným a alkalická fáze se extrahuje ethylacetátem. Tato ethylacetátová fáze se oddělí a promyje vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá D-8 β -methoxykarbonylergolin teploty tání 150 až 153 °C, výtěžek 68,8 g (76 %).

Reakční směs se připraví z 10,8 g D-8 β -methoxykarbonylergolinu, 10 ml n-propyljodidu a 8,2 g uhličitanu draselného v 200 mililitrech dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin v atmosféře dusíku. Chromatografií na tenké vrstvě byla nalezena jedna hlavní skvrna s dvěma malými skvrnami. Reakční směs se zředí vodou a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se oddělí, promyje vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší.

Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá odparek, který se chová při chromatografii na tenké vrstvě stejně jak bylo uvedeno výše. Odparek se rozpustí v chloroformu obsahujícím 2 % methanolu a filtruje se na 200 g florisilu. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá 8,55 g D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonylergolinu teploty tání 203 až 206 °C.

Asi 720 mg D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonylergolinu se rozpustí v 25 ml dioxanu a 50 ml methanolu. Přidá se 1 g borohydridu sodného a reakční směs se zahřívá 2 hodiny v atmosféře dusíku. Po jedné hodině se přidá druhý gram borohydridu sodného. Chromatografie na tenké vrstvě vykazuje jednu hlavní polární skvrnu a minoritní skvrnu. Reakční směs se ochladí, zředí vodou a vodná směs se extrahuje směsí roz-

pouštědel chloroformu a isopropanolu. Organická fáze se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší. Odpařením organického rozpouštědla se získá odparek obsahující D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin, který krystaluje ze směsi etheru a hexanu. Získají se tak krystaly teploty tání 167 až 169 °C. Výtěžek 620 miligramů.

Připraví se roztok z 31,2 g D-6-n-propyl-8 β -hydroxy-methylergolinu a 400 ml pyridinu. K pyridinovému roztoku se pomalu přidá 20 ml methansulfonchloridu. Po skončení přidávání se směs míchá 1 hodinu a potom se naleje do směsi ledu a 14 N roztoku hydroxidu amonného. Alkalická vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se oddělí, promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením organického rozpouštědla se získá odparek, který podle chromatografie na tenké vrstvě sestává z jedné hlavní složky a několika minoritních látek (1 hlavní skvrna a několik minoritních skvrn). Chloroformový roztok odparku se chromatografuje na 300 g florisilu použitím chloroformu se zvyšujícím se množstvím methanolu (od 0 do 4 procent) jako elučního činidla. D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethylergolin získaný touto chromatografií ve vyčištěné formě vykazuje teplotu tání 178 až 180 °C (rozk.). Výtěžek 25,6 gramů.

Analýza

vypočteno:

C 62,96, H 7,26, N 7,77, S 8,85;

nalezeno:

C 62,66, H 6,94, N 7,46, S 9,04.

25 g methylmerkaptanu se rozpustí v 200 mililitrech dimethylacetamidu. Roztok se ochladí v lázni ledu a vody na asi 0 °C. Potom se přidá po částech 14,4 g hydridu sodného (50 % suspenze v minerálních oleji) a vytvoří se tak sodná sůl methylmerkaptanu. Suspenze sodné soli se ohřeje na teplotu místnosti. Potom se pomalu přidává roztok 10,9 g D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethylergolinu v 60 ml dimethylacetamidu. Reakční směs se míchá jednu hodinu v atmosféře dusíku a potom se zředí vodou. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem a ethylacetátová fáze se oddělí. Oddělené vrstvy se promyjí vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek sestávající z D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolinu získaný výše uvedenou reakcí. Odparek vykazuje při chromatografii na tenké vrstvě jednu hlavní skvrnu. Výtěžek 6,9 g, teplota tání 206 až 209 °C (rozk.). Odparek se dále čistí suspendováním v 100 ml vroucího methanolu. K vroucímu roztoku se přidá 1,6 ml methansulfonové kyseliny v

10 ml methanolu. Po skončení přidávání se směs nechá vychladnout a během této doby se vysráží krystaly methansulfonátu D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolinu. Roztok se ochladí a potom filtruje. Získá se 6 g soli teploty tání 255 °C (rozk.).

Analýza

vypočteno:

C 58,20, H 7,36, N 6,82, S 15,62;

nalezeno:

C 58,45, H 7,39, N 6,92, S 15,62.

Příklad 2

Příprava D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolinu

Reakční směs se připraví z 8,4 g D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethylergolinu podle příkladu 1, 50 ml 40 % methanolickeho roztoku N,N,N-trimethyl-N-benzylamoniummethylátu a 200 ml dimethylacetamidu. Reakční směs se zahřívá v atmosféře dusíku k varu po dobu 1,25 hodiny. Při chromatografii na tenké vrstvě je patrná jedna hlavní skvrna a skvrna výchozího materiálu. Reakční směs se ochladí a zředí ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se oddělí, promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří a jako odparek se získá 5,00 g D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolinu. Sloučenina taje za rozkladu při 223 až 226 °C. Postupem podle příkladu 1 se připraví methansulfonátová sůl. Získá se methansulfonát D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolinu, teploty tání 202 až 204 °C po krystalizaci ze směsi etheru a ethanolu. Výtěžek 4,09 g.

Analýza

vypočteno:

C 60,89, H 7,66, N 7,10, S 8,13;

nalezeno:

C 60,60, H 7,79, N 7,18, S 8,08.

Příklad 3

Příprava D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolinu

Připraví se roztok 9,25 g D-8 β -methoxykarbonylergolinu v 100 ml pyridinu. Přidá se 25 ml anhydridu kyseliny propionové a reakční směs se míchá 1 hodinu a při teplotě místnosti. Reakční směs se potom naleje do 5% vodného roztoku hydroxidu amonného a přidají se 2 litry vody. Reakční směs se potom vychladí a přefiltruje. Filtrační koláč obsahuje D-6-propionyl-8 β -methoxykarbonylergolin teploty tání 260 až 263 °C (rozk.), výtěžek 9,30 g.

Analýza

vypočteno:

C 69,92, H 6,79, N 8,58;

nalezeno:

C 70,14, H 6,99, N 8,73.

Připraví se suspenze 9,8 g D-6-propionyl-8 β -methoxykarbonylergolinu v 1000 ml tetrahydrofuranu. Po částech se přidá 5 g lithiualuminiumhydridu, přičemž reakční směs se ochladí v lázni s ledem. Po přidání lithiualuminiumhydridu se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se zahřívá 16 hodin k varu v atmosféře dusíku. Reakční směs se potom nechá vychladnout na 0 °C a přebytek lithiualuminiumhydridu a ostatních organokovových látek se rozloží přidáním ethylacetátu, ethanolu a vody. Reakční směs se posléze zředí vodou a vodná fáze se několikrát extrahuje směsí chloroformu a isopropanolu. Organické extrakty se oddělí, spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Odparek obsahující D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin vzniklý redukcí se překrystaluje z methanolu a získá se 4,75 g materiálu teploty tání 174 až 176 °C. Druhou krystalizací z methanolu se získá D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin teploty tání 176 až 178 °C.

Analýza

vypočteno:

C 76,02, H 8,51, N 9,85;

nalezeno:

C 75,73, H 8,33, N 9,63.

Tato sloučenina se může převést přes mesylát na odpovídající 8 β -methylmerkaptomethyl derivát podle příkladu 1 nebo na odpovídající 8 β -methoxymethylderivát podle příkladu 2.

Příklad 4

Příprava D-6-allyl-8 β -methylmerkaptomethylergolinu

2 gramy D-8 β -methoxykarbonylergolinu se rozpustí v 75 ml dimethylformamidu. Přidá se 1,7 g uhličitanu draselného a potom 0,71 mililitru allylbromidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3,5 hodiny v atmosféře dusíku. Podle chromatografie na tenké vrstvě sestává reakční směs z jedné rychle se pohybující skvrny. Reakční směs se zředí vodou a vzniklá vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se oddělí, promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se

získá odparek, který po krystalizaci z methanolu poskytne 570 mg D-6-allyl-8 β -methoxykarbonylergolinu teploty tání 146 až 148 °C.

Analýza

vypočteno:

C 73,52, H 7,14, N 9,03;

nalezeno:

C 73,27, H 7,24, N 8,97.

4,8 g D-6-allyl-8 β -methoxykarbonylergolinu se rozpustí v 50 ml dioxanu a 100 ml methanolu. Přidá se 5 g borohydridu sodného a vzniklá směs se zahřívá 2 hodiny k varu. Po jedné hodině se přidá druhá dávka 2 g borohydridu sodného. Reakční směs se zředí vodou a 14 N vodným hydroxidem amonným. Alkalická vodná fáze se několikrát extrahuje směsí isopropanolu a chloroformu. Organické extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek sestávající z D-6-allyl-8 β -hydroxymethylergolinu. Sloučenina vykazuje teplotu tání 204 až 206 °C po krystalizaci ze směsi methanolu a etheru.

Analýza

vypočteno:

C 76,56, H 7,85, N 9,92;

nalezeno:

C 76,35, H 7,72, N 9,65.

Z 3,77 g D-6-allyl-8 β -hydroxymethylergolinu se připraví roztok v 100 ml pyridinu. Přidá se 2,5 ml methansulfonylchloridu a vzniklá směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zředí vodou a 14 N vodným hydroxidem amonným. Vodná fáze se několikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá D-6-allyl-8 β -mesyloxymethylergolin teploty tání 195 až 196 °C (rozkl.). Krystalizace ze směsi chloroform-methanol. Výtěžek 3,5 g.

Analýza

vypočteno:

C 63,31, H 6,71, N 7,77, S 8,89;

nalezeno:

C 63,03, H 6,49, N 7,51, S 8,68.

Postupem podle příkladu 1 se připraví sodná sůl z 12 g methylmerkaptanu a přebytku hydridu sodného v 150 ml dimethylformamidu. Ke směsi methylmerkaptidu

sodného se rychle přidá 4,3 g D-6-allyl-8 β -mesyloxymethylergolinu v 50 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá jednu hodinu v atmosféře dusíku a potom se zředí vodou. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová fáze se oddělí, promyje vodou, potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se. Odpařením ethylacetátu se získá odparek obsahující D-6-allyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin vytvořený výše uvedenou redukcí. Odparek se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se chromatografuje na 200 g florisilu použitím chloroformu se zvyšujícím se množstvím methanolu (0 až 2 %) jakožto elučního činidla. Získají se tak 3 g D-6-allyl-8 β -methylmerkaptomethylergolinu teploty tání 171 až 173 °C. Methansulfonátová sůl se připraví postupem podle příkladu 1 a získá se produkt teploty tání 272 až 274 °C, (rozkl.). Výtěžek 3,05 g.

Analýza

vypočteno:

C 58,79, H 6,91, N 6,86, S 15,70;

nalezeno:

C 58,63, H 6,76, N 6,61, S 15,71.

Příklad 5

Alternativní příprava D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonylergolinu

1,7 g D-6-allyl-8 β -methylkarbonylergolinu připraveného metodou podle předcházejícího příkladu se rozpustí v 40 ml tetrahydrofuranu a hydrogenuje se na 0,5 g 5% palladia na uhlí při teplotě místnosti za počátečního tlaku $4,13 \times 10^6$ dynů/cm². Po 23 hodinách hydrogenace se reakční směs filtruje. Ze získaného filtrátu se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Vzniklý odparek poskytuje při chromatografii na tenké vrstvě dvě skvrny, jedna skvrna je nová, druhá odpovídá 6-norsloučenině. Odparek se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se chromatografuje na 30 g florisilu použitím chloroformu obsahujícího zvyšující se množství methanolu (0 až 4 %) jakožto elučního činidla. Frakce obsahující D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonylergolin, stanovené podle chromatografie na tenké vrstvě, se spojí a získá se krystalický materiál teploty tání 204 až 206 °C. Výtěžek 740 mg. Krystalizací ze směsi methanolu a chloroformu se získá D-6-n-propyl-8 β -methoxykarbonylergolin teploty tání 209 až 211 °C. Výtěžek 465 mg.

Analýza

vypočteno:

C 73,05, H 7,74, N 8,97;

nalezeno:

C 72,84, H 7,49, N 8,67.

Toto je alternativní metoda přípravy meziproduktu pro příklad 1.

Příklad 6

Příprava D-6-ethyl-8 β -methylmerkaptomethylergolinu

Z 6,5 g D-6-methyl-8 β -hydroxymethylergolinu (dihydrolysergol) se připraví roztok v 250 ml dimethylformamidu. Přidá se 8 g bromkyanu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin v atmosféře dusíku. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a odparek se zředí vodou a filtruje. Filtrační koláč se dobře promyje ethanolem a etherem. Takto připravený D-6-kyano-8 β -hydroxymethylergolin taje při teplotě nad 260 °C.

K 100 ml 6N vodné kyseliny chlorovodíkové se přidá 4,3 g D-6-kyano-8 β -hydroxymethylergolinu a vzniklá kyselá reakční směs se 2 hodiny zahřívá v atmosféře dusíku k varu. Při chromatografii na tenké vrstvě nebyla u kyselé směsi indikována žádná pohyblivá skvrna. Reakční směs se naleje na led a zalkalizuje se 14 N vodným hydroxidem amonným. Filtrační koláč obsahující sekundární amin D-8 β -hydroxymethylergolinu vytvořený výše uvedenou reakcí váží 3,65 g a byl použit bez dalšího čištění.

Roztok 3,65 g D-8 β -hydroxymethylergolinu se připraví v 100 ml dimethylformamidu a přidá se 4,1 g uhlíčitanu draselného. Potom se přidá 1,4 g ethyljodidu a reakční směs se míchá 23 hodin v atmosféře dusíku při teplotě místnosti, načež se přidá voda. Vodná směs se extrahuje několika dávkami ethylacetátu, ethylacetátové extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá D-6-ethyl-8 β -hydroxymethylergolin připravený výše uvedenou reakcí. Odparek se překrystaluje ze směsi chloroformu a methanolu a získá se D-6-ethyl-8 β -hydroxymethylergolin, který tvoří při chromatografii na tenké vrstvě jednu skvrnu. Výtěžek 1,06 g.

Analýza

vypočteno:

C 75,52, H 8,20, N 10,36;

nalezeno:

C 75,60, H 7,93, N 10,06.

Připraví se roztok 2,7 g D-6-ethyl-8 β -hydroxymethylergolinu v 100 ml pyridinu. Přidá se 1,5 ml mesylochloridu a reakční směs se potom míchá jednu hodinu. Reakční směs se zředí vodou a zalkalizuje přidáním 14 N vodného hydroxidu amonného. Alkalická fáze se několikrát extrahuje ethylacetátem a ethylacetátové extrakty se spojí. Spojené extrakty se promyjí vodou, nasyceným vod-

ným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek D-6-ethyl-8 β -mesyloxymethylergolinu vytvořený výše uvedenou reakcí. Odparek při chromatografii na tenké vrstvě vykazuje jednu hlavní skvrnu. Odparek se chromatografuje na 200 g florisilu použitím chloroformu se zvyšujícím se množstvím (0 až 5 procent) methanolu. Chromatografické frakce se sledují chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující D-6-ethyl-8 β -mesyloxymethylergolin se spojí a po krystalizaci se získá 1,50 g krystalického materiálu, teploty tání 184 až 185 °C (rozkl.).

Analýza

vypočteno:

C 62,04, H 6,94, N 8,04, S 9,20;

nalezeno:

C 62,16, H 6,73, N 8,01, S 9,24.

Roztok 2,9 g methylmerkaptanu v 75 ml dimethylformamidu se ochladí ve směsi ledu a vody. Po částech se přidává 2,4 g chloridu sodného ve formě 50 % suspenze v minerálním oleji a vytvoří se tak sodná sůl methylmerkaptanu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. K ní se potom přikape roztok 1,8 g D-6-ethyl-8 β -mesyloxymethylergolinu v 25 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku po dobu 1,25 hodiny a potom se zředí vodou. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek obsahující D-6-ethyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin vytvořený výše uvedenou reakcí. Odparek podle chromatografie na tenké vrstvě v podstatě sestává z jedné skvrny. Odparek se překrystaluje ze směsi etheru a hexanu a získá se krystalický D-6-ethyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin teploty tání 201 až 202 °C (rozkl.).

D-6-ethyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin vytvořený výše uvedenou reakcí se suspenduje v 30 ml methanolu. Suspenze se zahřívá na parní lázni, přidá se 0,33 ml methansulfonové kyseliny a tak se vytvoří methansulfonátová sůl. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a potom zředí 50 ml etheru. D-6-methyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin methansulfonát se ochlazením vysráží a odfiltruje. Získá se produkt teploty tání 254 až 256 °C (rozkl.). Výtěžek 1,80 g.

Příklad 7

Příprava D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethyl-8-ergolenu

11,0 g elymoclavinu se suspenduje v 200 mililitrech dimethylformamidu. Přidá se asi

11 g bromkyanu a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku po dobu asi 16 hodin, načež se zředí vodou. Výše uvedenou reakcí připravený D-6-kyano-8-hydroxymethyl-8-ergolen se vysráží a odfiltruje. Získá se 8,2 g produktu, teploty tání 215 až 222 °C (rozk.). Filtrační koláč se bez dalšího čištění smísí s 300 ml kyseliny octové a přidá se 60 ml vody a 41 g zinkového prachu. Vzniklá směs se zahřívá k varu v atmosféře dusíku po dobu 20 hodin. Reakční směs se potom filtruje a filtrát se nalezle na led. Filtrát se zalkalizuje 14 N vodným hydroxidem amonným. Alkalická fáze se několikrát extrahuje směsí chloroformu a isopropanolu. Extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek sestávající z D-8-hydroxymethyl-8-ergolenu a jeho acetátu. Bez dalšího čištění se odparek rozpustí v 200 ml dimethylformamidu a přidá se 6,2 g uhličitanu draselného a 8 ml n-propyljodidu. Tato reakční směs se míchá 6 hodin v atmosféře dusíku a potom se zředí vodou. Vodná fáze se několikrát extrahuje ethylacetátem a ethylacetátové extrakty se spojí a promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek, který při chromatografii na tenké vrstvě obsahuje dvě hlavní skvrny. Odparek se rozpustí v 100 ml methanolu a 100 ml dioxanu. Přidá se 25 ml 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného a alkalická směs se míchá v atmosféře dusíku 1,25 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zředí vodou a vodná fáze se extrahuje několikrát směsí chloroformu a isopropanolu. Organické extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek, který při chromatografii na tenké vrstvě obsahuje jednu hlavní skvrnu. Odparek se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se chromatografuje na 200 g florisilu. Jako eluční činidlo se použije chloroform se stoupajícím obsahem (2 až 5 %) methanolu. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují D-6-n-propyl-8-hydroxymethyl-8-ergolen se spojí. Rozpouštědlo se odpaří k suchu a vzniklá směs se krystaluje z etheru a získá se D-6-n-propyl-8-hydroxymethyl-8-ergolen teploty tání 189 až 191 °C (rozk.). Výtěžek 2,9 g.

Analýza

vypočteno:

C 76,56, H 7,85, N 9,92

nalezeno:

C 76,30, H 7,85, N 9,96.

8,1 g D-6-n-propyl-8-hydroxymethyl-8-ergolenu se suspenduje v 1000 ml acetonitrilu

obsahujícího 39,3 g trifenyfosfinu a 14,4 ml chloridu uhličitého (toto reakční činidlo je popsáno v Tetrahedron **23**, 2789 (1967)). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 19 hodin v atmosféře dusíku. Těkavé složky se potom odpaří ve vakuu a odparek se zředí vodnou kyselinou vinnou. Kyselá vodná fáze se několikrát extrahuje toluenem a toluenové extrakty se vylejí. Vodná fáze se zalkalizuje kyselým uhličitánem sodným a alkalická fáze se několikrát extrahuje chloroformem a isopropanolem. Organické extrakty se oddělí a oddělené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek, který při chromatografii na tenké vrstvě vykazuje jednu hlavní skvrnu. Roztok odparku se chromatografuje ve směsi chloroformu a methanolu (2 %) na 200 g florisilu. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují D-6-n-propyl-8-chlorethyl-8-ergolen se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Krystalizací vzniklého odparku ze směsi chloroformu a methanolu se získá D-6-n-propyl-8-chlormethyl-8-ergolen, který se rozkládá při 185 °C. Výtěžek 4,65 g, druhá frakce 2,30 g.

Analýza

vypočteno:

C 71,87, H 7,04, N 9,31

nalezeno:

C 71,62, H 6,89, N 9,57.

50 ml roztoku 25 g methylmerkaptanu v 100 ml dimethylacetamidu se zředí 200 ml dimethylacetamidu a vzniklý roztok se ochladí ve směsi ledu a vody. 10,6 g hydridu sodného ve formě 50% suspenze v minerálním oleji se po částech přidá k reakční směsi, která se potom nechá ohřát na 75 °C a při této teplotě se rychle přikape 6,7 g D-6-n-propyl-8-chlormethyl-8-ergolenu v 75 mililitrech dimethylacetamidu. Reakční směs se míchá 2 hodiny v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Reakční směs se potom ochladí, zředí vodou a vodná směs se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový roztok se oddělí, promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Odpařením organického rozpouštědla se získá odparek, který při chromatografii na tenké vrstvě obsahuje jednu hlavní skvrnu. Chloroformový roztok zbytku se chromatografuje na 200 g florisilu použitím chloroformu obsahujícího zvyšující se množství 0 až 3 % methanolu jako elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethyl-8-ergolen se spojí a organické rozpouštědlo se ze spojených extraktů odstraní. Krystalizací zbytku nejprve z etheru a potom z ethanolu se získá 2,70 g D-6-n-propyl-8-methylmerkaptome-

thyl-8-ergolenu teploty tání 180 až 183 °C (rozkl.). Reakcí odparku s maleinovou kyselinou se získá maleinát D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethyl-8-ergolenu ve formě amorfní pevné látky.

Analýza

vypočteno:

C 64,46, H 6,59, N 6,54, S 7,48;

nalezeno:

C 64,31, H 6,51, N 6,81, S 7,61.

Příklad 8

Příprava D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethyl-9-ergolenu

25 g methyllysergátu se rozpustí v 750 ml methylenchloridu, a přidá se 35 g bromkyanu a reakční směs se míchá 22 hodin při teplotě místnosti. Organická fáze se promyje vodnou kyselinou vinnou, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se potom vysuší a organické rozpouštědlo odpaří. Vzniklý odparek obsahující D-6-kyano-8β-methoxykarbonyl-9-ergolen vytvořený výše uvedenou reakcí se při chromatografii na tenké vrstvě chová jako jedna skvrna. Odparek se rozpustí v 600 ml kyseliny octové a 120 ml vody, ke které se přidá 80 g zinkového prachu. Vzniklá směs se zahřívá k varu při teplotě místnosti v atmosféře dusíku po dobu 18,5 hodiny. Reakční směs se potom ochladí a filtruje. Filtrát se nalezí na led a potom zalkalizuje 14 N vodným hydroxidem amonným. Alkalická směs se několikrát extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se spojí, spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Produkt této reakce, methyl-D-6-desmethyllysergát obsahuje trochu odpovídajícího isolysergátu. Odparek se bez dalšího čištění rozpustí v dimethylformamidu a alkyluje se n-propyljodidem a uhlíkatem draselným postupem podle příkladu 7. Získá se tak D-6-n-propyl-8β-methoxykarbonyl-9-ergolen obsahující malé množství α-methoxykarbonylového isomeru. Odparek se suspenduje v etheru a suspenze se chromatografuje na 150 g florisilu použitím etheru jako elučního činidla. Tyto frakce hlavně sestávající podle NMR z β-isomeru se spojí a ether se z nich odpaří. Vzniklý odparek se rozpustí v ethylacetátu a organická fáze se extrahuje vodnou kyselinou vinnou. Vodný extrakt se oddělí a zalkalizuje 14 N vodným hydroxidem amonným. Alkalická fáze se několikrát extrahuje chloroformem, chloroformové extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Odpařením chloroformu se získá odparek, který při chromatografii na tenké vrstvě vykazuje jednu hlavní skvrnu. Od-

parek se znovu chromatografuje na 30 g florisilu použitím směsi etheru a hexanu (1 : 1) jakožto elučního činidla. Frakce které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují D-6-n-propyl-8β-methoxykarbonyl-9-ergolen se spojí a redukují lithiualuminiumhydridem následujícím způsobem: 0,67 g odparku se rozpustí v 75 ml tetrahydrofuranu, ke kterému se po částech přidá 0,5 g lithiualuminiumhydridu. Reakční směs se míchá 70 minut při teplotě místnosti a potom se ochladí v lázni ledu a vody. Organokovové sloučeniny a přebytek hydridu se rozloží přidáním ethylacetátu a 10% vodného roztoku hydridu sodného. Reakční směs se filtruje a filtrát se zředí vodou. Vodná směs se několikrát extrahuje směsí chloroformu a isopropanolu. Organická fáze se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá odparek, který při chromatografii na tenké vrstvě vykazuje tři hlavní skvrny. Chloroformový roztok odparku se chromatografuje na 30 g florisilu za použití chloroformu se stoupajícím obsahem 2 až 10 % methanolu. Získají se tak čtyři frakce, přičemž každá z nich se odděleně nechá reagovat s 10 ml pyridinu obsahujícím 0,5 ml methansulfonylchloridu. Každá reakční směs se zředí vodou a potom zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného. Alkalický roztok se ve všech případech extrahuje ethylacetátem a ethylacetátový extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Čtvrtina takto zpracovaných chromatografických frakcí obsahuje podle NMR D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethyl-9-ergolen. Sloučenina se přefiltruje přes florisil a získá se 250 mg materiálu tajícího kolem 150 °C za rozkladu. Potom 1,40 ml roztoku obsahujícího 25 g methylmerkaptanu v 100 ml dimethylacetamidu se přidá k 40 ml dimethylacetamidu a směs se ochladí v lázni s ledem a vodou. K ochlazenému roztoku se po částech přidá 240 mg hydridu sodného ve formě 50% suspenze v minerálním oleji. Reakční směs se potom ohřeje na teplotu kolem 15 °C a rychle se přikape roztok 250 miligramů D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethyl-9-ergolenu v 10 ml dimethylacetamidu. Vzniklá reakční směs se míchá 1,25 hodiny v atmosféře dusíku při teplotě místnosti, načež se ochladí a zředí vodou. Vzniklá vodná směs se několikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové fáze se oddělí a spojí a spojené fáze se promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Spojené organické fáze se vysuší a organické rozpouštědlo se odpaří. Odparek při chromatografii na tenké vrstvě v podstatě poskytuje jednu skvrnu. Roztok odparku v etheru se filtruje přes florisil a florisil se promyje etherem. Etherický roztok se potom zředí hexanem a výše uvedenou reakcí se získá krystalický D-6-n-propyl-8β-

-methylmerkaptomethyl-9-ergolen. Sloučenina se rozkládá při teplotě kolem 197 °C. Výtěžek 100 mg.

Analýza

vypočteno:

C 73,03, H 7,74, N 8,97, S 10,26;

nalezeno:

C 73,05, H 7,94, N 9,26, S 10,31.

Příklad 9

Příprava D-2-brom-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu

Roztok 1,62 g N-bromsukcinimidu v 50 ml dioxanu se rychle přikape k roztoku 2,60 g D-6-n-propyl-8β-methoxykarbonylergolinu v 100 ml dioxanu při teplotě kolem 63 °C. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny při teplotě 60 až 65 °C v atmosféře dusíku. Reakční směs se naleje do směsi ledu a 14 N vodného hydroxidu amonného. Alkalická směs se extrahuje ethylacetátem a ethylacetátový extrakt se promyje vodou a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Ethylacetátová fáze se potom vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Chromatografií na tenké vrstvě vykazuje odparek jednu hlavní skvrnu. Chloroformový roztok odparku obsahující D-2-brom-6-n-propyl-8β-methoxykarbonylergolin vzniklý výše uvedenou reakcí se chromatografuje na 35 g florisilu použitím chloroformu s 1 % methanolu jako elučního činidla. Frakce, které obsahují při chromatografii na tenké vrstvě jednu hlavní skvrnu se spojí a získá se 1,64 g D-2-brom-6-n-propyl-8β-methoxykarbonylergolinu teploty tání 167 až 168 °C. Krystalizací z methanolu se získá materiál teploty tání 168 až 169 °C.

Analýza

vypočteno:

C 58,32, H 5,92, N 7,16;

nalezeno:

C 58,46, H 5,76, N 7,00.

Roztok 1,4 g D-2-brom-6-n-propyl-8β-methoxykarbonylergolinu v 100 ml tetrahydrofuranu se ochladí ve směsi ledu a vody. Po částech se přidá 1,5 g lithiualuminiumhydridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti asi jednu hodinu a potom se ochladí. Přebytek lithiualuminiumhydridu a jakékoli organokovové sloučeniny se rozloží přidáním ethylacetátu a 10% vodného hydroxidu sodného. Reakční směs se potom zředí vodou a vodná fáze se extrahuje směsí chloroformu a isopropanolu. Organický extrakt se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se. Odpařením chloroformu se získá od-

parek, poskytující jednu hlavní skvrnu při chromatografii na tenké vrstvě. Krystalizací odparku ze směsi methanolu se získá D-2-brom-6-n-propyl-8β-hydroxymethylergolin vzniklý výše uvedenou reakcí, teploty tání 208 až 210 °C. Výtěžek 1,19 g.

Analýza

vypočteno:

C 59,51, H 6,38, N 7,71, Br 21,99;

nalezeno:

C 59,55, H 6,14, N 7,50, Br 21,72.

Roztok 1,3 g D-2-brom-6-n-propyl-8β-hydroxymethylergolinu se připraví v 50 ml pyridinu. Přidá se 1,5 ml methansulfonylchloridu a reakční směs se míchá 1,5 hodiny. Reakční směs se potom naleje na směs ledu a 14 N vodného hydroxidu amonného. Alkalická vodná fáze se extrahuje ethylacetátem a ethylacetátová fáze se oddělí a promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Ethylacetátový roztok se vysuší a ethylacetát se odpaří. Odparek podle chromatografie na tenké vrstvě sestává z jedné hlavní složky. Krystalizací odparku z methanolu se získá D-2-brom-6-n-propyl-8β-mesyloxy-methylergolin. Výtěžek 1,43 g.

Analýza

vypočteno:

C 50,74, H 6,17, N 5,92;

nalezeno:

C 50,90, H 6,03, N 6,00.

8 ml roztoku methylmerkaptanu v dimethylacetamidu (40 mmol methylmerkaptanu) a 100 ml dimethylacetamidu se ochladí v lázni s ledem. Po částech se přidá 1,6 g hydridu sodného ve formě 50% suspenze v minerálním oleji. Směs se nechá ohřát na teplotu kolem 15 °C a rychle se přikape roztok 1,5 g D-2-brom-6-n-propyl-8β-mesyloxy-methylergolinu v 40 ml dimethylacetamidu. Reakční směs se potom míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku po dobu 1,5 hodiny, načež se ochladí a zředí vodou. Vodná fáze se několikrát extrahuje ethylacetátem a ethylacetátové extrakty se oddělí, a spojí. Spojené extrakty se promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá odparek, který při chromatografii na tenké vrstvě poskytuje 1 hlavní skvrnu. Krystalizací odparku z methanolu se získá D-2-brom-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolin teploty tání 159 až 161 °C. Výtěžek 1,08 g.

Methansulfonátová sůl se připraví rozpouštěním 950 mg D-2-brom-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu v asi 25 ml horkého methanolu. Přidá se 1,6 ml roztoku methansulfonové kyseliny obsahujícího

2,5 mmol kyseliny a roztok se ochladí. Reakční směs se potom zředí etherem a získá se 940 mg methansulfonátové soli teploty tání 256 °C (rozk.).

Výchozí materiál pro výše uvedenou reakci, D-6-n-propyl-8β-methoxykarbonylergolinu se může připravit z methyldihydrolysergátu stejným reakčním sledem popsaným v příkladu 8 pro přípravu odpovídajícího 6-n-propylderivátu methyllysergátu.

Příklad 10

Příprava D-6-n-propyl-8β-methylsulfinylmethylergolinu

Připraví se roztok 1,2 g methansulfonátu D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu v 100 ml vody. Přidá se roztok 685 miligramů jodistanu sodného v 25 ml vody a vzniklá reakční směs se míchá 17 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zředí vodným roztokem kyselého uhlíkatu sodného a alkalická fáze se extrahuje směsí chloroformu a isopropanolu. Organický extrakt se oddělí, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se. Odpařením rozpouštědla se získá odparek, který se rozpustí ve vroucím methanolu, ke kterému bylo přidáno 0,2 ml methansulfonové kyseliny. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a zředí se stejným objemem etheru. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a odparek se znovu rozpustí v 100 ml vroucího acetonu. Acetonový roztok se filtruje a ochladí. Získá se krystalický methansulfonát D-6-n-propyl-6β-methylsulfinylmethylergolinu teploty tání 200 až 209 °C (rozk.).

Analýza

vypočteno:

C 56,31, H 7,09, N 6,57, S 15,03;

nalezeno:

C 56,09, H 6,85, N 6,41, S 14,86.

Odpovídající volná báze se připraví standardním postupem a vykazuje teplotu tání 173 až 175 °C (rozk.).

Analýza

vypočteno:

C 69,05, H 7,93, N 8,48, S 9,70;

nalezeno:

C 68,99, H 7,68, N 8,71, S 9,76.

Tento produkt se může oxidovat perkyseleinou, jako je perchlorbenzoová kyselina a připraví se sloučenina podle příkladu 11.

Příklad 11

Příprava D-6-n-propyl-8β-methylsulfonylmethylergolinu

Připraví se reakční směs z 3,6 g D-6-n-propyl-7β-mesyloxymethylergolinu, 10 g methansulfonátu sodného a 200 ml dimethylformamidu. Směs se v atmosféře dusíku zahřívá na 100 °C po dobu 3,75 hodiny. Reakční směs se potom zředí vodou a vodná směs se několikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové fáze se spojí a spojený extrakt se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se vysuší. Odpařením ethylacetátu se získá odparek sestávající z D-6-n-propyl-8β-methylsulfonylmethylergolinu vytvořeného výše uvedenou reakcí. Odparek se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se chromatografuje na 200 g florisilu použitím chloroformu se zvyšujícím se množstvím 2 až 4 % methanolu jakožto elučního činidla. Získají se dvě hlavní frakce, jedna pohybující se při chromatografii na tenké vrstvě před výchozím materiálem a jedna pohybující se za ním. Frakce obsahující tuto druhou pomaleji se pohybující složku se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Krystalizací odparku z methanolu se získá krystalický D-6-n-propyl-8β-methylsulfonylmethylergolin teploty tání 184 až 186 °C. Výtěžek 690 mg.

Analýza

vypočteno:

C 65,86, H 7,56, N 8,09, S 9,25;

nalezeno:

C 66,08, H 7,49, N 7,88, S 9,05.

Sůl s methansulfonovou kyselinou se připraví standardním postupem v methanolu.

Příklad 12

Příprava D-2-chlor-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu

7,2 g D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethylergolinu se rozpustí v 100 ml methylenchloridu a 380 ml acetonitrilu. Přidá se 6,3 ml bortrifluoridetherátu a směs se ochladí na 0 až 5 °C. Potom se během 10 minut přikape roztok 1,80 ml sulfurylchloridu v 30 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá 30 minut za chlazení a potom se zředí 5% vodným hydroxidem amonným. Alkalická fáze se několikrát extrahuje směsí chloroformu a isopropanolu. Organické extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom vysuší. Rozpouštědlo se odpaří a vzniklý odparek se rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se chromatografuje na 200 g florisilu použitím methylenchloridu, obsahujícího zvyšující se množství (2 až 3 %) methanolu jakožto elučního činidla. Chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující látku pohybující se rychleji než výchozí materiál se spojí a rozpouštědlo se

odpaří ve vakuu. Tyto frakce obsahující D-2-chlor-6-n-propyl-8-mesyloxymethyl-ergolin vytvořený výše uvedenou reakcí se překrystalují z methanolu a získá se krystalický materiál teploty tání 130 až 131 °C (82 % výtěžek). Druhou krystalizací z methanolu se získá sloučenina teploty tání 133 až 135 °C.

Analýza

vypočteno:

C 57,49, H 6,35, N 7,06, Cl 8,93,
S 8,08;

nalezeno:

C 57,29, H 6,20, N 7,12, Cl 9,13,
S 8,21.

Roztok 7 g methylmerkaptanu v 200 ml dimethylformamidu se ochladí v lázni s ledem na teplotu asi 0 °C. Po částech se potom přidá 9,6 g hydridu sodného ve formě 50% suspenze v minerálním oleji a vytvoří se tam methylmerkaptid. Ochlazená lázeň se odstraní a v míchání se pokračuje kolem 10 minut, načež se rychle přikape roztok 6,2 g D-2-chlor-6-n-propyl-8-mesyloxymethylergolinu v 75 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá další hodinu v atmosféře dusíku a potom se zředí vodou. Vodný roztok se několikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí a potom se spojené fáze promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Ethylacetátová fáze se vysuší a ethylacetát se odpaří. Odparek se promyje etherem a etherický promývací roztok se zředí hexanem. Výše popsanou reakcí se získá 4,4 gramu krystalického materiálu teploty tání 183 až 186 °C sestávajícího z D-2-chlor-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethylergolinu. Sloučenina se převede na methansulfonát, který se po krystalizaci z methanolu a etheru vykazuje teplotu tání 267 až 269 °C (rozk.).

Analýza

vypočteno:

C 53,98, H 6,57, N 6,29, Cl 7,97,
S 14,41;

nalezeno:

C 54,22, H 6,64, N 6,45, Cl 8,13,
S 14,20.

Příklad 13

Příprava D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethylergolinu

Jestliže se alkylační reakce podle příkladu 1 opakuje za použití 315 mg D-8-methylmerkaptomethylergolinu, 0,12 ml n-propyljodidu a 275 mg uhličitanu draselného v 10 ml dimethylformamidu a reakce se pro-

vádí 22,5 hodin a zpracuje výše uvedeným postupem, získá se D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethylergolin. Tento produkt se převede na methansulfonát postupem podle příkladu 1 a získá se 250 mg D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethylergolin methansulfonátu teploty tání 259 až 262 °C (rozk.).

Příklad 14

Příprava D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethylergolinu

51 mg D-6-allyl-8-methylmerkaptomethylergolin methansulfonátu, připraveného v příkladu 4 se hydrogenuje na 10 mg 5% palladia na uhlí v 5 ml směsi 80 % ethanolu a 20 % vody za tlaku vodíku $1,01 \times 10^6$ dynů/cm². Hydrogenace se provádí 20 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu při 45 °C. Odparek se rozpustí v 10 ml methanolu, přidá se 0,5 g florisilu a při 45 °C se methanol odpaří ve vakuu. Florisil se potom chromatografuje použitím chloroformu obsahujícího zvyšující se množství (1 až 10 %) methanolu jakožto elučního činidla. Průběh chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující látku pohybující se mírně rychleji než výchozí materiál se jímá a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tato frakce se překrystaluje z etheru a vysušením ve vakuu se získá 31 mg D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethylergolinu teploty tání 253 až 256 °C (rozk.).

Příklad 15

Příprava D-2-chlor-6-n-propyl-8-methylsulfinylmethylergolinu.

Roztok 1,05 g (3,0 mmol) D-2-chlor-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethylergolinu a 0,20 ml (3,1 mmol) methansulfonové kyseliny v 50 ml methanolu se najednou přidá k roztoku 665 mg (3,3 mmol) m-chlorperbenzoové kyseliny (85 %) v 25 ml chloroformu. Směs se míchá 30 minut v atmosféře dusíku. Organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek při chromatografii na tenké vrstvě poskytuje jednu skvrnu. Roztok odparku v chloroformu se přefiltruje přes 50 g kysličníku hlinitého a přes florisil. Florisil se promyje 2 až 4 % methanolu. Spojené roztoky se potom zředí diethyletherem, ze kterého vykristaluje D-2-chlor-6-n-propyl-8-methylsulfinylmethylergolin teploty tání 142 až 150 °C. Výtěžek 250 miligramů.

Analýza

vypočteno:

C 62,53, H 6,91, N 7,68, Cl 9,71,
S 8,79;

nalezeno:

C 62,66, H 6,73, N 7,50, Cl 9,88,
S 9,01.

Příklad 16

Příprava D-2-chlor-6-n-propyl-8β-
-methylsulfonylmethylergolinu

D-2-chlor-6-n-propyl-8β-methylsulfinyl-methylergolinu, 0,49 g (1,3 mmol), a 0,10 ml (1,5 mmol) methansulfonové kyseliny se rozpustí v 50 ml methanolu. Roztok se na jednou přidá k roztoku 295 mg (1,5 mmol) m-chlorperbenzoové kyseliny v 25 ml chloroformu. Směs se míchá 30 minut v atmosféře dusíku. Organická fáze se odpaří ve vakuu. Odparek při chromatografii na tenké vrstvě poskytuje jednu skvrnu. Odparek se rozpustí v chloroformu, přefiltruje přes 50 g kysličníku hlinitého a přes florisil. Roztok se potom zředí diethyletherem, ze kterého vykristaluje D-2-chlor-6-n-propyl-8β-methylsulfonylmethylergolin teploty tání 212 až 215 °C (rozkl.). Výtěžek 275 mg.

Analýza

vypočteno:

C 59,91, H 6,62, N 7,35, S 8,42,
Cl 9,31;

nalezeno:

C 59,63, H 6,34, N 7,14, S 8,32,
Cl 9,38.

Pro prokázání použitelnosti sloučenin vzorce I při léčení Parkinsonova syndromu byl použit efekt ovlivňující chování svíjení krys po aplikaci 6-hydroxydopaminu. Při tomto testu se používají krysy připravené podle postupu Ungerstedta a Arbuthnotta Brain Res. 24 485 (1970). Sloučenina s dopaminovým účinkem způsobuje u krys, že se otáčejí do kruhů směrem ke straně zranění. Po latenčním období, které je různé pro různé sloučeniny se počítá počet otáček během 15 minutové periody. D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolin mesylát nejen že má velmi krátkou dobu latence 6 nebo 7 minut, ale u zraněných krys vyvolává v průměru až 105 otáček.

Výsledky získané z testování této sloučeniny a jiných příbuzných sloučenin a jiných příbuzných sloučenin při testu otáčejících krys jsou uvedeny v tabulce 1. Sloučeniny se rozpustí ve vodě a vodný roztok se injikuje krysám intraperitoneálně. V tabulce jsou ve sloupci 1 uvedeny názvy sloučenin, ve sloupci 2 intraperitoneální dávka v mg na kilogram, ve sloupci 3 procenta testovaných zvířat vykazujících otáčivé chování, ve sloupci 4 doba latence, ve sloupci 5 trvání účinku a ve sloupci 6 průměrný počet otáček pozorovaných během prvních 15 minut po konci latenční periody.

Tabulka 1

název sloučeniny	IP dávka v mg/kg	% krys vykazujících otáčivé chování	doba latence v minu- tách	délka účinku v hod.	průměrný počet otáček na krysu
D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolin mesylát	1	100	5 až 7	24+	105
D-6-ethyl-8β-methylmerkaptomethylergolin mesylát	1	100	9	2+	112
D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethyl-9-ergolen	1	100	4	2+	200
D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethyl-8-ergolen maleinát	1	100	4	1	118
D-2-brom-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolin mesylát	1	100	5	1	71
D-6-n-propyl-8β-methylsulfinylmethylergolin mesylát	1	100	7	1	65
D-6-methyl-8β-methylmerkaptomethylergolin mesylát*	1	50	30 až 45	~ 2	51
D-6-n-propyl-8β-methoxymethylergolin mesylát	1	100	6	2+	111

* Z USA patentu č. 3 901 894

Sloučeniny vzorce I jsou také použitelné jako inhibitory prolaktinu a jako takové se mohou použít pro léčení nevhodných laktací, jako je laktace po porodu nebo galaktorrhea. Dále jsou sloučeniny také použitelné při léčení Parkinsonových syndromů.

Jako evidence použitelnosti při léčení nemocí u kterých je žádoucí snižovat hladinu prolaktinu, byla prokázána inhibice prolaktinu sloučeninami podle vynálezu následujícím způsobem.

Dospělí samci krys kmene Sprague-Dawley váhy 200 g se umístí v klimatizované místnosti s kontrolovaným osvitem v době od šesti do 20 hodin a krmí se laboratorní potravou a vodou podle libosti. Každé kryse se aplikuje intraperitoneální injekce 2,0 miligramu reserpinu ve vodné suspenzi 18 hodin před aplikací ergolinu. Působením reserpinu se udržují hladiny prolaktinu stejnoměrně zvýšené. Testované sloučeniny se rozpustí v 10% ethanolu v koncentraci, 10 $\mu\text{g/ml}$ a intraperitoneálně se injikují standardní dávky 50 $\mu\text{g/kg}$. Každá sloučenina

se aplikuje skupině 10 krys a kontrolní skupina 10 samců obdrží ekvivalentní množství 10 % ethanolu. Jednu hodinu po ošetření se všechny krysy zabijí a alikvotní podíly 150 μl séra se analyzují na obsah prolaktinu. Výsledky se hodnotí statisticky použitím studentova „t“ testu a vypočítává se hladina významnosti „p“ změn hladiny prolaktinu.

Rozdíl mezi hladinou prolaktinu ošetřených krys a hladinou prolaktinu kontrolních krys dělený hladinou prolaktinu kontrolních krys poskytuje údaje o procentech inhibice sekrece prolaktinu pro příslušné sloučeniny vzorce I. Tato procenta inhibice jsou uvedena v tabulce 2 níže. V tabulce ve sloupci 1 je uveden název sloučeniny, ve sloupci 2 hladina prolaktinu pro každou skupinu krys, ve sloupci 3 procento inhibice prolaktinu a ve sloupci 4 hladiny významnosti. Data byla získána ve třech oddělených pokusech, z nichž každý měl vlastní kontrolní skupinu. Výsledky tohoto pokusu jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2

název sloučeniny	hladina prolaktinu v séru (mg/ml)	procento inhibice prolaktinu v séru	hladina významnosti „p“
Pokus 1			
Kontrola	30,4 $\pm$ 3,4	—	—
D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin mesylát	1,6 $\pm$ 0,4	95 %	<0,001
D-6-methyl-8 β -methylmercaptomethylergolin mesylát ^x	12,8 $\pm$	58 %	<0,01
Pokus 2			
Kontrola	55,2 $\pm$ 4,1	—	—
D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolin mesylát	2,4 $\pm$ 0,2	96 %	<0,001
Pokus 3			
Kontrola	42,3 $\pm$ 7,3	—	—
D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolin mesylát	3,9 $\pm$ 0,4	91 %	<0,001
D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethyl-9-ergolen	8,1 $\pm$ 1,2	81 %	<0,001
D-6-n-propyl-8-methylmercaptomethyl-8-ergolen maleinát	3,9 $\pm$ 0,2	91 %	<0,001
D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolin mesylát	3,9 $\pm$ 0,4	91 %	<0,001
D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethyl-9-ergolen	8,1 $\pm$ 1,2	81 %	<0,001
D-6-n-propyl-8-methylmercaptomethyl-8-ergolen maleinát	3,9 $\pm$ 0,2	91 %	<0,001
Kontrola	42,3 $\pm$ 7,3	—	—
D-2-brom-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin mesylát	4,6 $\pm$ 0,4	89 %	<0,001
D-6-n-propyl-8 β -methylsulfinylmethylergolin mesylát	3,3 $\pm$ 0,1	92 %	<0,001

x z USA patentu č. 3 901 894

Použitím křivky získané z odpovědi na jednotlivé dávky bylo stanoveno, že D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin mesylát je asi 100krát účinnějším inhibíto-rem prolaktinu než odpovídající D-6-methylsloučenina a asi 30krát účinnější v testu zraněných otáčejících se krys s 6-hydroxydopaminem, než jaké vykazuje D-6-methylderivát.

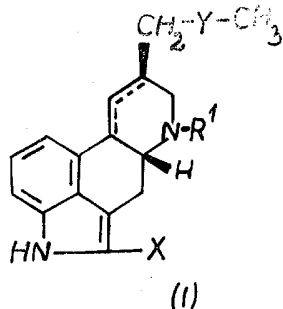
Kromě toho sloučeniny vzorce I, zejména D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin a jeho Δ^8 a Δ^9 deriváty jsou významně účinnými inhibitory vysoké afinity vazby tritiovaného dopaminu na receptory dopaminu přítomné v membránách z rýhovaných synaptosomů hovězího mozku viz Bymaster a Wong, Fed. Proc. 36 1006 (1977) a tudíž pravděpodobně použitelné při léčení Parkinsonismu. V tabulce 3 níže jsou uvedeny následující série stanovení inhibice některých ergolinů, 8-ergolenů a 9-ergolenů jak podle vynálezu, tak známých sloučenin. V tabulce ve sloupci 1 jsou uvedeny názvy sloučenin a ve sloupci 2 K_i (v nanomolech), koncentrace požadovaného inhibitoru pro zpomalení reakce na 1/2 původní reakční rychlosti.

Tabulka 3

název sloučeniny	K_i (nM)
D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin mesylát	3 $\pm$ 1
D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethyl-8-ergolen maleinát	2
D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethyl-9-ergolen	2
D-2-brom-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin mesylát	3
D-6-allyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin mesylát	5
D-6-ethyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin mesylát	3,5
D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolin mesylát	10

PŘEDMET VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů ergolinu obecného vzorce I



kde

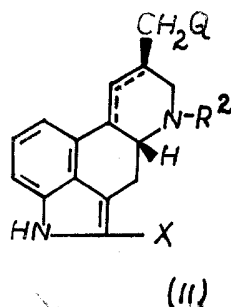
R^1 je ethyl, n-propyl nebo allyl,
Y je O, S nebo SO_2

známé sloučeniny	K_i (nM)
D-6-methyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin mesylát	13
D-6-methyl-8 β -methoxymethylergolin mesylát	75
D-6-methyl-8 β -methylmerkaptomethyl-9-ergolen	6
D-2-chlor-6-methyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin mesylát	6

Sloučeniny vzorce I, zejména D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin, jsou překvapivě spíše agonisty serotoninu, než antagonisty, jako jsou ergoleny nebo ergoliny.

Při použití sloučenin vzorce I pro inhibici sekrece prolaktinu nebo pro léčení Parkinsonova syndromu nebo ostatních farmakologických účinků se ergolin, 8-ergolen nebo 9-ergolen nebo jejich soli s farmaceuticky účinnými kyselinami aplikují osobám trpícím Parkinsonismem nebo potřebou snížení hladiny prolaktinu v množství od 0,01 do 15 mg na kg hmotnosti savce. Pro D-6-n-propyl-8 β -methylmerkaptomethylergolin se používá dávka v rozmezí od 0,01 do 0,5 mg. Orální aplikace je preferovaná. Jestliže se používá parenterální aplikace používají se s výhodou podkožní injekce za použití farmaceutických přípravků známých odborníkům. Stejně účinné jsou i ostatní způsoby parenterální aplikace, jako je intrapentoneální, intramuskulární nebo intravenózní aplikace. Pro orální aplikaci se může sloučenina vzorce I ve formě volné báze nebo ve formě soli může smístit se standardními farmaceutickými přípravky a plní se jimi prázdné teleskopické želatinové kapsle nebo se směs lisuje na tablety.

X je atom vodíku, chloru nebo bromu a tečkovaná čára znamená případnou přítomností dvojnásobné vazby a jejich farmaceuticky vhodných solí s kyselinami, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

Q je odstupující skupina,

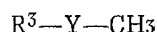
X je atom vodíku, chloru nebo bromu,

R² je atom vodíku, ethyl, n-propyl nebo allyl,

nechá reagovat v libovolném pořadí s

A) alkylačním činidlem, jestliže R² je atom vodíku,

B) vytěšňujícím činidlem, které nahradí substituent v poloze 8, obecného vzorce III



(III),

kde

Y je O, S nebo SO₂ a

R³ je alkalický kov nebo kvartérní amoniový zbytek,

C) halogenačním činidlem, jestliže X je atom vodíku,

D) případně s hydrogenačním činidlem, jestliže R² je allyl a/nebo je přítomna vazba Δ⁸ nebo Δ⁹.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí materiál použije sloučenina obecného vzorce II, kde Q je atom chloru, bromu nebo jodu, nebo ester sulfonové kyseliny, jako je methyl-, ethyl-, propyl-, fenyl-, benzyl- nebo tolylsulfonát.

3. Způsob podle bodu 1(B), vyznačený tím, že se jako výchozí materiál použije sloučenina obecného vzorce III, kde R³ je atom sodíku nebo N,N,N-trimethyl-N-benzylamoniummethylátový zbytek.

4. Způsob podle bodu 1(B) pro přípravu D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethylergolin se sodnou solí methylmerkaptanu.

5. Způsob podle bodu 1(B) pro přípravu D-6-n-propyl-8β-methoxymethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethylergolin s N,N,N-trimethyl-N-benzylamoniummethylátem.

6. Způsob podle bodu 1(B) pro přípravu D-6-allyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-allyl-8β-mesyloxymethylergolin se sodnou solí methylmerkaptanu.

7. Způsob podle bodu 1(B) pro přípravu D-6-ethyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-ethyl-8β-mesyloxymethylergolin se sodnou solí methylmerkaptanu.

8. Způsob podle bodu 1(B) pro přípravu D-6-n-propyl-8-methylmerkaptomethyl-8-ergolenu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8-chlormethyl-8-ergolen se sodnou solí methylmerkaptanu.

9. Způsob podle bodu 1(B) pro přípravu D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethyl-9-ergolenu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethyl-9-ergolen se sodnou solí methylmerkaptanu.

10. Způsob podle bodu 1(B) pro přípravu D-6-n-propyl-8β-methylsulfonmethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethylergolin s methansulfinátem sodným.

11. Způsob podle bodu 1(A) pro přípravu D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-8β-methylmerkaptomethylergolin s n-propyljodidem.

12. Způsob podle bodu 1(D) pro přípravu D-6-n-propyl-8β-methylmerkaptomethylergolinu, vyznačený tím, že se nechá reagovat D-6-allyl-8β-methylmerkaptomethylergolin s vodíkem na 5% palladiu na uhlí.