

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 147362 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0513/79

(51) Int.Cl.³: C 07 D 457/02

(22) Indleveringsdag: 07 feb 1979

(41) Alm. tilgængelig: 18 sep 1979

(44) Fremlagt: 02 jul 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 feb 1978 US 875978

(71) Ansøger: ELI *LILLY AND COMPANY; Indianapolis, US.

(72) Opfinder: Edmund Carl *Kornfeld; US, Nicholas James *Bach; US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

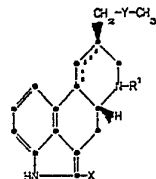
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af ergo-
len- eller ergolin-derivater eller syreaddi-
tionssalte deraf

(57) Sammendrag:

(A) en alkylering i 6-stillingen, (B) en substitution i 8-stillingen, (C) en halogenering i 2-stillingen og (D) eventuelt en hydrogenering til mætning af 6-allylgruppen og/eller Δ^8 - eller Δ^9 -bindingen. Reaktionstrinnene A-D kan gennemføres i vilkårlig rækkefølge. Forbindelserne kan anvendes til inhibering af prolactinsekretionen eller til behandling af Parkinson's sygdom.

513-79

Hidtil ukendte 6-(substitueret)-8-methoxymethylergoliner og 6-(substitueret)-8-methylmercaptomethylergoliner med formelen:

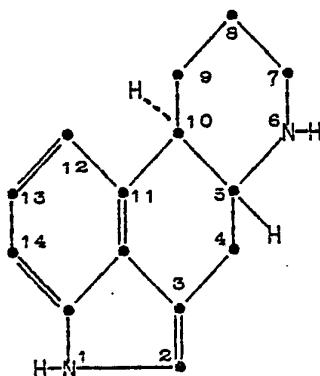


hvor R^1 betegner ethyl, n-propyl eller allyl, Y betegner O, S eller SO_2 , X betegner hydrogen, chlor eller brom, og den stiplede linie betegner en eventuelt tilstedeværende dobbeltbinding, samt syreadditionssalte heraf, fremstilles ved at underkaste et passende substitueret udgangsmateriale

DK 147362 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte ergolen- eller ergolin-derivater med den i krav 1's indledning anførte almene formel I eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Forbindelser baseret på ergolin-ringsystemet



- udviser et overraskende antal forskellige farmakologiske virkninger. For eksempel udviser mange amider af lysergtsyre (8 β -carboxy-6-methyl-9-ergolen) værdifulde og enestående farmakologiske egenskaber. Trivialnavnet "ergolin" benyttes om den ovenfor anførte struktur, og den med lysergtsyre beslægtede forbindelse indeholdende en 9,10-dobbeltbinding benævnes en 9-ergolen i stedet for en 9,10-didehydroergolin. Betegnelserne D-ergolin, D-8-ergolen og D-9-ergolen benyttes i denne beskrivelse til at navngive specifikke forbindelser. Bogstavet "D" angiver, at carbonatom-konfigurationen ved C-5 har den absolutte stereokemi betegnet ved R, og at hydrogenatomet er β -stillet (over ringsystemets plan).
- Ifølge moderne praksis udelader man ofte bogstavet "D", idet de i den senere tid syntetiserede ergoliner og ergolener alle er derivater af naturligt forekommende forbindelser, såsom lysergtsyre eller elymoclavin, der alle har R-konfigura-

- tion og således tilhører D-gruppen, og hvori den stereokemiske integritet ved C-5 er opretholdt. Alle forbindelser eller klasser af ergoliner eller ergolener i denne beskrivelse har R-konfiguration, hvad enten der står et "D" foran det specifikke eller generiske navn eller ikke. Blandt disse
- 5 farmakologisk virksomme amider af lysergsyre findes naturligt forekommende oxytociske alkaloider, såsom ergocornin, ergokryptin, ergonovin, ergocristin, ergosin og ergotamin, samt syntetiske oxytociske forbindelser, såsom methergin og det syntetiske hallucinogen lysergsyrediethylamid eller LSD.
- 10 Amiderne af 6-methyl-8-carboxyergolin, der under et betegnes dihydroergot-alkaloider, er oxytociske forbindelser med lavere styrke og lavere toxicitet end ergot-alkaloiderne i sig selv. For nylig er det påvist af Clemens, Semonsky, Meites og medarbejdere, at mange ergot-beslægtede forbindelser er
- 15 virksomme som prolactin-inhibitorer. Eksempler på sådanne forbindelser omfatter ergocornin, dihydroergocornin, 2-brom- α -ergokryptin og D-6-methyl-8-cyanomethylergolin. I de følgende referencer er beskrevet nogle af de nyeste opdagelser inden for ergolin-kemien: Nagasawa og Meites, Proc. Soc.
- 20 Exp't'l. Biol. Med., 135, 469 (1970); Lutterbeck et al., Brit. Med. J., 228 (24.juli 1971); Heuson et al., Europ. J. Cancer, 353 (1970); Coll. Czech. Chem. Commun., 33, 577 (1968); Nature, 221, 666 (1969); Seda et al., J. Reprod. Fert., 24, 263 (1971); Mantle og Finn, id, 441; Semonsky
- 25 et al., Coll. Czech. Chem. Comm., 36, 2200 (1971); Schaar og Clemens, Endocr., 90, 285-8 (1972); Clemens og Schaar, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139, 659-662 (1972), Bach og Kornfeld, Tetrahedron Letters, 3225 (1974) samt Sweeney, Clemens, Kornfeld og Poore, 64th Annual Meeting, American
- 30 Association for Cancer Research, April 1973. De senest udstedte patenter omfattende ergoliner eller lysergsyre-derivater omfatter: U.S.A.-patentskrift nr. 3 923 812, U.S.A.-patentskrift nr. 3 929 796, U.S.A. patentskrift nr. 3 944 582, U.S.A.-patentskrift nr. 3 934 772, U.S.A.-patentskrift nr.
- 35 3 954 988, U.S.A.-patentskrift nr. 3 957 785, U.S.A.-patentskrift nr. 3 959 288, U.S.A.-patentskrift nr. 3 966 739, U.S.A.-patentskrift nr. 3 968 111 og U.S.A.-patentskrift nr. 4 001 242.

Parkinson's sygdom, der også er kendt under betegnelserne paralysis agitans og rystelammelse, blev første gang beskrevet i slutningen af det 18. århundrede. Denne sygdom er karakteriseret ved tremor, muskelstivhed og tab af holdningsreflekser. Sygdommen er normalt langsomt fremadskridende, idet der kan gå fra 10 til 20 år, før symptomerne medfører uarbejdsdygtighed. Betegnelserne "parkinsonisme" og "Parkinsons syndrom" omfatter ikke kun Parkinson's sygdom, men tillige parkinsonisme fremkaldt af medikamenter samt postencephalitisk parkinsonisme. Behandlingen af parkinsonisme omfatter symptomatisk og palliativ terapi samt støtteterapi. Parkinson's sygdom har været behandlet med forskellige anticholinerge midler, som har en mere fordelagtig virkning på stivhed og akinesi end på tremor. For nylig har man påbegyndt anvendelsen af l-dopa (l-dihydroxyphenylalanin), da man har fundet, at der hos patienter med parkinsonisme forekommer et ændret indhold af catecholamin i hjernen. Uheldigvis bliver l-dopa hurtigt metaboliseret. Man har derfor foreslået at anvende monoaminoxidase-inhibitorer til at forsinke nedbrydningen af catecholaminer i hjernen. Det blev ligeledes foreslået at anvende l-dopa sammen med en decarboxylase-inhibitor med det formål at forøge indholdet af l-dopa i hjernen, hvilket man håbede ville lette symptomerne på parkinsonisme. Desuden har Corrodi og medarbejdere foreslået, at visse ergot-derivater, såsom det naturligt forekommende alkaloid ergocornin, kan virke direkte som dopaminreceptor-stimulanser med langtidsvirkning, hvilket skulle gøre dem anvendelige ved behandlingen af Parkinson's sygdom [se J. Pharm. Pharmac., 25, 409 (1973)]. Johnson og medarbejdere har i *Experientia*, 29, 763 (1973) diskuteret de af Corrodi og medarbejdere fremlagte vidnesbyrd om, at ergocornin og 2-brom- α -ergokryptin stimulerer dopamin-receptorer, og de har udvidet disse observationer til andre ergot-alkaloider. De ovennævnte eksperimenter blev verificeret af Trever W. Stone i *Brain Research*, 72, 1977 (1974), og herved fremkom yderligere vidnesbyrd om, at ergot-alkaloider virker stimulerende på dopamin-receptorer.

Størsteparten af det kemiske arbejde, der er udført på ergot-alkaloid-området, har drejet sig om fremstilling af syntetiske amider af lysergsyre, der besidder nogle af de egenskaber (omend ikke dem alle), som karakteriserer en eller flere af

5 de naturligt forekommende alkaloider. Selv om en del af den seneste forskning har drejet sig om at finde prolactin-inhibitorer uden indvirkning på centralnervesystemet, har den kemiske interesse først og fremmest drejet sig om 8-substituerede derivater af ergolin-ringsystemet. Der findes imidlertid en række publikationer, der beskriver udskiftningen

10 af 6-methylgruppen i ergolinforbindelser med andre grupper, specielt højere alkylgrupper. Omsætningen af methylestere af lysergsyre og dihydrolysergsyre med cyanogenbromid er beskrevet af Fehr, Stadler og Hoffman, *Helv. Chim. Acta*, 53,

15 2197 (1970). Behandling af det resulterende 6-cyano-derivat med zinkstøv og eddikesyre gav det tilsvarende 6-nor-derivat, som ved alkylering med eksempelvis ethyliodid gav en blanding af 6-nor-6-ethyllysergysyremethylester og den tilsvarende isolysergysyreester. Der fremstilledes ligeledes 6-ethyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin, som er 6-ethyl-9,10-dihydro-derivatet

20 af methyllysergat. Der blev ikke beskrevet nogen anvendelsesmuligheder for disse nye derivater. Bernardi og medarbejdere (*Il Farmaco-Ed. Sci.*, 30, 789 (1975)) fremstillede en række analoge til den α -blokerende forbindelse nicergolin.

25 Udgangsmaterialerne omfattede forbindelser som 1-methyl-6-ethyl-(allyl, cyclopropyl)-8 β -hydroxymethyl-10 α -methoxy-ergolin. Disse udgangsmaterialer blev omdannet til de tilsvarende 10-methoxy-8-(5-bromnicotinylmethyl)-derivater. For nylig har Krepelka, Army, Kotva og Semonsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 42, 1209 (1977) fremstillet 6-alkyl-

30 analoge til 8 β -cyanomethyl-ergolin og 8 β -methyl-ergolin (6-nor-festucclavin), herunder 6-ethyl-, 6-n-propyl-, 6-isopropyl-, 6-n-butyl-, 6-isobutyl- og 6-n-heptyl-derivaterne. Det blev oplyst, at disse forbindelser hos rotter bevirkede en forøgelse af anti-lactation og anti-nidation af en størrelsesorden, der kan sammenlignes med de tilsvarende 6-methyl-derivater.

35 Ifølge forfatterne vil nærmere detaljer hidrørende fra

disse biologiske forsøg senere fremkomme. Cassady og Floss, Lloydia, 40, 90 (1977) har beskrevet fremstillingen af 6-alkyl-derivater af elymoclavine (6-methyl-8-hydroxymethyl-8-ergolen). Ifølge de publicerede figurer opnås en stigende prolactin-inhibering, når man forøger alkylgruppens størrelse ved N-6 fra methyl til propyl, men denne effekt ophører, når substituenten er butyl. Niwaguchi et al., J. Pharm. Soc. (Japan) (Yakugaku Zasshi) 96, 673 (1976), har fremstillet 6-nor-lyserginsyre-diethylamid og realkyleret dette mellemprodukt til fremstilling af de tilsvarende 6-allyl-, 6-ethyl- og 6-n-propyl-derivater af LSD. Farmakologien af disse derivater er nærmere diskuteret i Hashimoto et al., Europ. J. Pharm., 45, 341 (1977).

U.S.A.-patentskrift nr. 3 920 664 omhandler D-halogen-6-alkyl-(methyl, ethyl, n-propyl)-8 β -cyanomethylergoliner fremstillet ved demethylering af den tilsvarende 6-methyl-forbindelse efterfulgt af en realkylering ifølge proceduren beskrevet af Fehr og medarbejdere. I U.S.A.-patentskrift nr. 3 901 894 er beskrevet 6-methyl-8 β -methylmercaptomethylergoliner, der eventuelt kan være substitueret ved C-2 med chlor eller brom. U.S.A.-patentskrift nr. 3 959 288 beskriver de analoge 8-methoxymethyl-forbindelser.

De fleste af de ovenfor beskrevne ergoliner eller ergolener er virksomme som prolactin-inhibitorer. Visse af disse forbindelser har tillige vist sig nyttige ved behandlingen af parkinsonisme. Dette gælder således α -bromergokryptin (bromocriptin) (Brit. J. Clin. Pharm., 3, 571 (1976), Brit. Med. J., 4 (1974) side 442) og lergotril (Neurology, 25, 459 (1975)).

Den foreliggende opfindelse angår som nævnt en analogifremgangsmåde til fremstilling af en hidtil ukendt gruppe af forbindelser tilhørende ergolin-gruppen. Disse forbindelser er overordentligt virksomme som prolactin-inhibitorer og medikamenter til behandling af parkinsonisme og viser i forhold til de fra ovennævnte USA patentskrifter kendte, nært be-

slægtede forbindelser en bedre virkning, som det vil fremgå af tabel 1-3 nedenfor.

De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelser med formel I omfatter salte afledt af uorganiske syrer, såsom saltsyre, salpetersyre, phosphorsyre, svovlsyre, hydro-
5 genbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpetersyring og phosphorsyring såvel som salte afledt af ikke-toxiske organiske syrer, såsom alifatiske mono- og dicarboxylsyre, phenyl-substituerede alkansyrer, hydroxyalkansyrer, hydroxyalkan-
10 disyrer, aromatiske syrer og alifatiske og aromatiske sulfonsyrer. Sådanne farmaceutisk acceptable salte omfatter således sulfater, pyrosulfater, bisulfater, sulfiter, bisulfiter, nitrater, phosphater, monohydrogenphosphater, dihydrogenphosphater, metaphosphater, pyrophosphater, chlo-
15 rider, bromider, iodider, fluorider, acetater, propionater, decanoater, caprylater, acrylater, formiater, isobutyrate, caprate, heptaniater, propiolater, oxalater, malonater, succinater, suberater, sebacater, fumarater, maleater, mandelater, butyn-1,4-dioater, hexyn-1,6-dioater, benzoater,
20 chlorbenzoater, methylbenzoater, dinitrobenzoater, hydroxybenzoater, methoxybenzoater, phthalater, terephthaler, benzensulfonater, toluensulfonater, chlorbensensulfonater, xylensulfonater, phenylacetater, phenylpropionater, phenylbutyrater, citrater, lactater, β -hydroxybutyrater, glycol-
25 later, malater, tartrater, methansulfonater, propansulfonater, naphthalen-1-sulfonater og naphthalen-2-sulfonater.

I den i krav 1's kendetegnende del anførte formel II betegner Q en fraspaltelig gruppe. Denne fraspaltelige gruppe vil bevirke en kation-dannelse i 8-stillingen, hvilken kation der-
30 efter reagerer med den i krav 1's kendetegnende del nævnte forbindelse med formel III. Egnede fraspaltelige grupper omfatter for

eksempel et chlor-, brom- eller iodatom, eller en sulfonat-ester, såsom en methyl-, ethyl-, propyl-, phenyl-, benzyl- eller tolylsulfonatester.

I forbindelsen med formel III betegner R^3 et alkalimetal, såsom kalium eller fortrinsvis natrium. R^3 kan ligeledes betegne en kvaternær ammoniumgruppe, der for eksempel kan være N,N,N-trimethyl-N-benzylammonium, tetrabutylammonium eller N,N,N-triethyl-N-octadecylammonium, idet forbindelsen med formel III fortrinsvis er N,N,N-trimethyl-N-benzylammoniummethylat. R^3 -gruppen er i alle tilfælde i stand til at danne en kation.

Alkyleringsmidlet, som anvendes i den i krav 1 beskrevne fremgangsmåde A, kan for eksempel være et ethyl-, n-propyl- eller allylhalogenid. Egnede inerte opløsningsmidler er polære organiske opløsningsmidlet, såsom dimethylacetamid, dimethylformamid, acetonitril eller nitromethan. Reaktionen gennemføres ved temperaturer i området 20-50°C. I reaktionsblandingen kan være en base til stede til fjernelse af syre. Sådanne egnede baser omfatter uopløselige, uorganiske baser, såsom natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat og natriumhydroxid, såvel som opløselige baser, såsom tertiære aminer, i særdeleshed de aromatiske tertiære aminer, såsom pyridin.

Egnede opløsningsmidler til anvendelse i fremgangsmåde A ved omsætning af forbindelse II med forbindelse III omfatter organiske polære opløsningsmidler, såsom dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid (DMA), dimethylsulfoxid (DMSO) eller alkanoler, såsom methanol. Reaktionen gennemføres ved temperaturer på mellem stuetemperatur og tilbagesvalingstemperatur.

6-allylgruppen kan hydrogeneres til 6-n-propylgruppen ved hjælp af standard-hydrogeneringsmetoder, såsom katalytisk hydrogenering ved anvendelse af eksempelvis palladium-på-carbon. Dette er fremgangsmåde B i krav 1.

En foretrukken gruppe af forbindelser med formel I er sådanne, i hvilke R^1 betegner n-propyl, Y betegner S og den stiplede linie har den i krav 1 angivne betydning.

5 En særlig foretrukken gruppe af forbindelser er sådanne, i hvilke R^1 betegner n-propyl, Y betegner S, og den stiplede linie har samme betydning som angivet ovenfor. En anden foretrukken gruppe af forbindelser indeholder svovlgrupper ved C-8, dvs. forbindelser, i hvilke Y betegner S eller SO_2 , R^1 betegner n-propyl, og den stiplede linie betegner en dobbeltbinding.

10 Forbindelserne med formel II kan fremstilles ud fra et antal forskellige udgangsmaterialer. Et let tilgængeligt udgangsmateriale er lysergsyre (D-6-methyl-8-carboxy-9-ergolen), der fås ved fermentering af udvalgte Claviceps-arter. Forestring af carboxylgruppen ved C-8 efterfulgt af en re-
15 duktion af den således dannede estergruppe giver en 8-hydroxymethylgruppe. Den samme forbindelse kan fremstilles ud fra elymoclavin, som er et andet udgangsmateriale, der kan fås ved fermentering ifølge den i USA-patentskrift nr. 3 709 891 angivne fremgangsmåde.

20 6-methylgruppen i D-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-9-ergolen, som er fremstillet ud fra et af ovennævnte udgangsmaterialer, kan fjernes og erstattes af en ethyl-, allyl- eller n-propylgruppe ifølge fremgangsmåden beskrevet i USA-patentskrift nr. 3 920 664 (eksempel 8). Ifølge denne procedure omsættes
25 cyanogenbromid (alene eller fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel) med eksempelvis D-6-methyl-8 β -hydroxymethyl-9-ergolen til opnåelse af det tilsvarende 6-cyano-derivat. Egnede inerte opløsningsmidler til denne reaktion omfatter chlo-
30 rerede carbonhydrider, såsom chloroform, methylenchlorid, carbontetrachlorid og ethylendichlorid, aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen eller xylene, samt polære opløsningsmidler, såsom DMA, DMF og DMSO. Reaktionstemperaturen

er ikke kritisk, og der kan anvendes temperaturer fra stuetemperatur til opløsningsmidlets kogepunkt. Cyanidgruppen kan let fjernes ved reduktion med zinkstøv i eddikesyre, hvorved der indføres en sekundær aminfunktion ved N-6, og
5 denne amin kan alkyleres med eksempelvis ethyliodid i nærværelse af en base til opnåelse af D-6-ethyl-8 β -hydroxymethyl-9-ergolen. Spaltningen ved hjælp af zink og eddikesyre gennemføres normalt ved temperaturer nær opløsningsmidlets kogepunkt, dvs. 100 - 120°C. Fraspaltningen af cyanogruppen kan
10 desuden gennemføres ved sur eller basisk hydrolyse. I øvrigt kan man anvende andre reduktionsmidler end zink og eddikesyre, f.eks. Raney-nikkel og hydrogen. Alternativt kan man fjerne N-methylgruppen fra en 9-ergolen ved reaktion med
15 et chlorformiat, såsom methylchlorformiat, phenylchlorformiat, benzylchlorformiat eller trichlorethylchlorformiat, til opnåelse af et intermediært carbamat, som derefter kan spaltes til opnåelse af den ønskede sekundære 6-nor-amin. Alkylering af den sekundære amin med eksempelvis et ethyl-, n-propyl- eller allylhalogenid eller et tosylat gennemføres i et inert
20 opløsningsmiddel, fortrinsvis et polært organisk opløsningsmiddel, såsom DMA, DMF, acetonitril eller nitromethan, ved temperaturer i området 20-50°C. Egnede baser, som kan være til stede i reaktionsblandingen som syrefjernende midler, omfatter uopløselige, uorganiske baser, såsom natriumcarbonat,
25 kaliumcarbonat, natriumbicarbonat og natriumhydroxid såvel som opløselige baser, såsom tertiære aminer, specielt aromatiske tertiære aminer, såsom pyridin. Derefter forestres hydroxymethylgruppen ved C-8 med en let udskiftelig gruppe, f.eks. en p-toluensulfonyloxy- eller methansulfonyloxy-
30 gruppe (p-tosyl- eller mesyllderivater). Ved forestringsreaktionen anvendes et syrehalogenid eller et syreanhydrid, såsom mesylchlorid eller p-tosylbromid. Reaktionen gennemføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel bestående af en
35 aromatisk tertiær amin, såsom collidin, pyridin eller picolin. Reaktionstemperaturen ligger i området 20-50°C.

Omsætningen af den således opnåede forbindelse II med en

- forbindelse III, hvori Y er S, kan derpå udføres i overensstemmelse med proceduren beskrevet i USA-patentskrift nr. 3 901 894 (eksempel 3). På samme måde kan mesyloxy- eller p-tosyloxygruppen udskiftes med en methoxygruppe ved reaktion med methanol i en base eller med en methylsulfonylgruppe ved reaktion med natriummethansulfinat. Denne udskiftning kan foregå ved, at man danner et natriumsalt, for eksempel natriummethylmercaptid, ved hjælp af en base, såsom NaH, KH, natriummethoxid eller natriumethoxid. Der anvendes et fælles polært opløsningsmiddel, såsom DMA, DMF eller DMSO. Reaktionsblandingen opvarmes normalt til en temperatur på mellem 50 og 100°C. Udskiftningen af mesyloxy- eller p-tosyloxygruppen med en methoxygruppe gennemføres normalt ved hjælp af methanol i nærværelse af en kvaternær ammoniumbase.
- 9-ergolener, der indeholder en 8-methylsulfinylmethylgruppe dannes som mellemprodukter ved fremstilling af 8-methylsulfonylmethylforbindelserne med formel I ud fra de tilsvarende 8-methylmercaptomethyl-forbindelser ved reaktion med et periodat eller et lignende oxidationsmiddel, eksempelvis en persyre, såsom perbenzoesyre eller pereddikesyre, ved stuetemperatur. Normalt anvendes vand under neutrale eller sure betingelser.
- Lysergsyre, som er et af de ovenfor anvendte udgangsmaterialer, kan reduceres til den tilsvarende dihydroforbindelse, dihydrolysergsyre, ved hjælp af i sig selv kendte processer, såsom katalytisk hydrogenering ved hjælp af platinoxid eller en anden egnet katalysator i et inert opløsningsmiddel, fortrinsvis en lavere alkanol. Forestring ved standardprocesser giver eksempelvis methyl-dihydrolysergat. Methylgruppen ved N-6 kan derefter fjernes ved reaktion med cyanogenbromid som beskrevet ovenfor til opnåelse af en sekundær amino-gruppe. Den sekundære amin kan derefter alkyleres med enten ethyliodid, n-propyliodid eller allylbromid, hvorved opnås en forbindelse, der indeholder en ethyl-, n-propyl- eller

allylgruppe ved N-6 og en methoxycarbonylgruppe (estergruppe) ved C-8. Alternativt kan den sekundære amin acyleres ved hjælp af acetylchlorid eller propionylchlorid til opnåelse af det tilsvarende amid i nærværelse af en tertiær amin ved 5 stuetemperatur. Samtidig reduktion af amidgruppen ved N-6 og estergruppen ved C-8 ved hjælp af et reducerende metalhydrid, såsom lithiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran ved stuetemperatur, giver den tilsvarende D-6-ethyl-(eller n-propyl)-8 β -hydroxymethylergolin.

Endelig kan selve forbindelsen elymoclavain underkastes de 10 i det foregående beskrevne processer i en reaktionssekvens baseret på methyllysergat omfattende en fjernelse af methylgruppen ved N-6, hvilket involverer en omsætning med cyanogenbromid og fjernelse af 6-cyanogruppen, efterfulgt af en omsætning af den således dannede sekundære amin med et alkyl- 15 halogenid eller et allylhalogenid til opnåelse af en D-6-ethyl, n-propyl eller allyl-8-hydroxymethyl-8-ergolen. Da hydroxymethylgruppen i dette tilfælde indeholder allylisk hydroxyl, kan dette udskiftes med chlor, og chlorgruppen kan derefter let erstattes med en methoxy-, methylsulfonyl- 20 eller methylmercaptogruppe til opnåelse af forbindelser med formel I, i hvilke der findes en dobbeltbinding i 8-stillingen, og Y og R¹ har de i det foregående anførte betydninger. Det foretrukne middel til chlorering af det allyliske hydroxyl er en blanding af triphenylphosphin og carbontetrachlorid, men andre chloreringsmidler, såsom HCl, HBr, diethyl- 25 ether-hydrochlorid, et phosphortrihalogenid eller phosphoroxochlorid, kan ligeledes anvendes, idet man dog med disse stærkere midler må benytte reaktionsbetingelser, som udelukker dannelse af uønskede biprodukter.

30 Forbindelserne med formel I og deres syreadditionssalte er hvide, krystallinske faststoffer, der let kan omkrystalliseres fra organiske opløsningsmidler. Fremstillingen af disse forbindelser illustreres nærmere ved de følgende specifikke eksempler.

EKSEMPEL 1Fremstilling af D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin

- Der fremstilledes en opløsning af 100 g methyldihydrolysergat og 2,5 liter methylenchlorid. Der tilsattes 100 g cyanogenbromid, og reaktionskolben blev tillukket og opbevaret ved stuetemperatur i omkring 24-25 timer. Tyndtlagskromatografi (TLC) af en prøve af opløsningen viste en betyden-
- 5 plet og et antal mindre pletter. Den organiske fase, som indeholdt methyl-6-cyano-8 β -methoxycarbonylergolin, blev vasket med vandig vinsyre, vand og mættet vandig natriumchlorid, hvorefter den blev tørret. Bortdampning af opløsningsmidlet i vakuum gav en inddampningsrest, som ved TLC
- 10 viste én betyden plet, der var mindre polær end udgangsmaterialet, og denne plet svarede til D-6-cyano-8 β -methoxycarbonylergolin. Den således fremstillede forbindelse smeltede ved omkring 202-205°C. Udbytte: 98,5 g.
- 15 En reaktionsblanding bestående af 59,6 g D-6-cyano-8 β -methoxycarbonylergolin, 300 g zinkstøv, 2,5 liter eddikesyre og 500 ml vand blev opvarmet under tilbagesvaling i en nitrogenatmosfære i omkring 7 timer, hvorefter blandingen blev hensat ved omgivelsestemperatur i yderligere 16 timer. Reaktions-
- 20 blandingen blev filtreret, og filtratet blev udhældt over is. Den resulterende vandige blanding blev gjort basisk med 14N vandig ammoniumhydroxid, hvorefter den basiske fase ekstraheredes med chloroform. Chloroformfasen blev skilt fra, vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret.
- 25 Bortdampning af chloroformen gav en inddampningsrest bestående af D-8 β -methoxycarbonylergolin dannet ved ovennævnte reaktion. Smeltepunkt: 154 - 156°C; udbytte: 46,9 g. TLC viste én betyden plet og en mindre plet svarende til udgangsmaterialet.

Alternativt blev en opløsning af 98,5 g D-6-cyano-8 β -methoxycarbonylergolin hydrogeneret med Raney-nikkel i en opløsning af dimethylformamid. Hydrogentrykket ved start var $3,44 \times 10^6$ dyn pr. cm². Da hydrogeneringen var fuldstændig, blev
5 blandingen filtreret, og filtratet blev koncentreret i vakuum til et volumen på 200 ml. Denne blanding blev udhældt i vandig vinsyre, og den sure fase blev ekstraheret med ethylacetat. Den sure vandige fase blev derefter gjort basisk med 14N
10 vandig ammoniumhydroxid, og den basiske fase blev ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatfasen blev skilt fra og vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid, hvorefter den blev tørret. Bortdampning af opløsningsmidlet i vakuum gav D-8 β -methoxycarbonylergolin med et smeltepunkt på 150-153°C. Udbytte: 68,8 g (76%).

Der fremstilledes en reaktionsblanding ud fra 10,8 g D-8 β -methoxycarbonylergolin, 10 ml n-propyliodid og 8,2 g kaliumcarbonat i 200 ml dimethylformamid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogen i omkring 16 timer. TLC viste tilstedeværelsen af 1 betydende plet og 2 mindre pletter. Reaktionsblandingen fortyndedes med vand, og
20 den vandige fase ekstraheredes med ethylacetat. Ethylacetatfasen blev skilt fra, vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Bortdampning af opløsningsmidlet i vakuum gav en inddampningsrest, som ved TLC
25 viste i det væsentlige samme mønster som ovenfor. Resten blev opløst i chloroform indeholdende 2% methanol og filtreret igennem 200 g florisil. Efter inddampning i vakuum opnåedes 8,55 g D-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonylergolin med et smeltepunkt på 203-206°C.

30 Cirka 720 mg D-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonylergolin blev opløst i 25 ml dioxan og 50 ml methanol. Der tilsattes 1 g natriumborhydrid, hvorefter reaktionsblandingen blev opvarmet

til tilbagesvaling under nitrogen i omkring 2 timer. Efter 1 times forløb tilsattes endnu 1 g natriumborhydrid. TLC viste en betydende plet og en mindre plet. Reaktionsblandingen blev afkølet og fortyndet med vand, og den vandige
5 blanding blev ekstraheret med en blanding af chloroform og isopropanol. Den organiske fase blev skilt fra, vasket med mættet vandig natriumchlorid og tørret. Ved inddampning af det organiske opløsningsmiddel opnåedes en rest bestående af D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin, som blev omkrystalliseret fra en blanding af ether og hexan til opnåelse af
10 krystaller med smeltepunkt 167 - 169°C. Udbytte: 620 mg.

Alternativt fremstilledes der en opløsning bestående af 9,25 g D-8 β -methoxycarbonyl-ergolin og 100 ml pyridin. Til denne opløsning blev sat 25 ml propionsyreanhydrid, og reaktions-
15 blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Derefter blev blandingen udhældt i 5% vandig ammoniumhydroxid, og der tilsattes 2 liter vand. Den herved dannede blanding blev afkølet og filtreret. Filterkagen indeholdt D-6-propionyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin, som smeltede ved 260 - 263°C under
20 dekomponering. Udbytte: 9,30 g.

Analyse:

Beregnet: C 69,92 - H 6,79 - N 8,58

Fundet: C 70,14 - H 6,99 - N 8,73

Der fremstilledes en suspension af 9,8 g D-6-propionyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin i 1000 ml tetrahydrofuran. 5 g lithiumaluminiumhydrid blev tilsat i portioner, mens reaktionsblandingen blev afkølet i et bad af isvand. Efter fuldstændig til-
25 sætning af lithiumaluminiumhydrid blev reaktionsblandingen hensat til opnåelse af omgivelsestemperatur. Derefter blev blandingen opvarmet til tilbagesvaling under nitrogenatmosfære i omkring 16 timer. Reaktionsblandingen blev derpå afkølet til

omkring 0°C, og overskydende lithiumaluminiumhydrid og andre organometalforbindelser blev dekomponeret ved tilsætning af ethylacetat, ethanol og vand i nævnte rækkefølge. Derefter blev reaktionsblandingen fortyndet med vand, og den vandige fase blev ekstraheret flere gange med en blanding af chloroform og isopropanol. De organiske ekstrakter blev skilt fra, og de samlede ekstrakter blev vasket med mættet vandig natriumchlorid. Den organiske fase blev tørret og opløsningsmidlet fjernet ved inddampning. Inddampningsresten, der bestod af D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin, dannet ved den ovenfor beskrevne reduktion, blev omkrystalliseret fra methanol til opnåelse af 4,75 g af et materiale med et smeltepunkt på 174 - 176°C. En ny omkrystallisation fra methanol gav D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin med smeltepunkt 176 - 178°C.

Analyse:

Beregnet: C 76,02 - H 8,51 - N 9,85

Fundet: C 75,73 - H 8,33 - N 9,63

Der fremstilledes en opløsning ud fra 31,2 g D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin og 400 ml pyridin. Til pyridinopløsningen blev langsomt sat 20 ml methansulfonylchlorid. Efter fuldstændig tilsætning blev blandingen omrørt i omkring 1 time og derefter udhældt i en blanding af is og 14N ammoniumhydroxid. Den vandige basiske fase ekstraheredes med ethylacetat, og ethylacetatfasen blev skilt fra, vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Inddampning af det organiske opløsningsmiddel gav en rest, der ved TLC viste en betydende plet og adskillige mindre pletter. En opløsning af inddampningsresten i chloroform blev kromatograferet over 300 g florisil, idet der elueredes med chloroform indeholdende stigende mængder methanol (fra 0 til 4%). Herved opnåedes D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethylergolin på renset form. Smeltepunkt: ca. 178-180°C under dekomponering. Udbytte: 25,6 g.

Analyse:

Beregnet: C 62,96 - H 7,23 - N 7,77 - S 8,85

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

25 g methylmercaptan blev opløst i 200 ml dimethylacetamid (DMA). Opløsningen blev afkølet i et bad med isvand til omkring 0°C. Derefter tilsattes 14,4 g natriumhydrid (i form af en 50% suspension i mineralolie) i portioner, hvorved der dannedes natriumsaltet af methylmercaptan. Suspensionen af natriumsaltet blev opvarmet til stuetemperatur, og der blev langsomt tilsat en opløsning af 10,9 g D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethylergolin i 60 ml DMA. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1 time under nitrogenatmosfære og derefter fortyndet med vand. Den vandige fase blev ekstraheret med ethylacetat, og ethylacetatfasen blev skilt fra. Den fraskilte fase blev vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid, hvorefter den blev tørret. Bortdampning af opløsningsmidlet gav en inddampningsrest bestående af D-6-n-propyl-8β-methylmercaptomethylergolin dannet i den ovenfor beskrevne reaktion. Inddampningsresten viste ved TLC en enkelt betydende plet. Udbytte: 6,9 g. Smeltepunkt: 206 - 209°C under dekomponering. Til yderligere rensning af inddampningsresten blev denne suspenderet i 100 ml kogende methanol. Til den tilbagesvalende opløsning blev sat 1,6 ml methansulfonsyre i 10 ml methanol. Efter fuldstændig tilsætning blev blandingen hensat til afkøling, hvorved der udskilte krystaller af D-6-n-propyl-8β-methylmercaptomethylergolin-methansulfat. Opløsningen blev afkølet og derefter filtreret. Der opnåedes 6 g salt med smeltepunkt cirka 255°C under dekomponering.

Analyse:

Beregnet: C 58,50 - H 7,36 - N 6,82 - S 15,62

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

EKSEMPEL 2Fremstilling af D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolin

- Der fremstilledes en reaktionsblanding bestående af 8,4 g D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethylergolin fra eksempel 1, 50 ml af en 40% opløsning af N,N,N-trimethyl-N-benzylammonium-
- 5 methylat i methanol og 200 ml DMA som opløsningsmiddel. Reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling under nitrogenatmosfære i omkring 1,25 timer. TLC viste en betydende plet og en plet svarende til udgangsmaterialet. Reaktionsblandingen blev afkølet og fortyndet med ethylacetat.
- 10 Ethylacetatfasen blev skilt fra, vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Opløsningsmidlet blev fjernet ved inddampning, hvorved der opnåedes 5,00 g af en rest indeholdende D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolin. Forbindelsen smeltede ved 223 - 226°C under dekom-
- 15 ponering. Methansulfonatsaltet blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1, hvorved opnåedes D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolin-methansulfonat med et smeltepunkt på 202 - 204°C efter omkrystallisation fra en blanding af ether og ethanol. Udbytte: 4,09 g.

Analyse:

- 20 Beregnet: C 60,89 - H 7,66 - N 7,10 - S 8,13
Fundet : C 60,60 - H 7,79 - N 7,18 - S 8,08.

EKSEMPEL 3Fremstilling af D-6-allyl-8 β -methylmercaptomethylergolin

2 g D-8 β -methoxycarbonylergolin opløstes i 75 ml dimethylformamid. Der tilsattes 1,7 g kaliumcarbonat og derefter

0,71 ml allylbromid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved omgivelsestemperatur under nitrogenatmosfære i omkring 3,5 timer. Ved TLC påvistes en enkelt betydende plet, der bevægede sig hurtigt. Reaktionsblandingen blev fortyndet med vand, og den resulterende vandige fase blev ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatfasen blev skilt fra, vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Inddampning af opløsningsmidlet i vakuum gav en rest, som efter omkrystallisation fra methanol gav 570 mg D-6-allyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin med et smeltepunkt på 146 - 148°C.

Analyse:

Beregnet: C 73,52 - H 7,14 - N 9,03

Fundet : C 73,27 - H 7,24 - N 8,97.

4,8 g D-6-allyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin blev opløst i en blanding af 50 ml dioxan og 100 ml methanol. Der tilsattes 5 g natriumborhydrid, og den resulterende reaktionsblanding blev opvarmet til tilbagesvaling i omkring 2 timer. Efter 1 times forløb tilsattes yderligere 2 g natriumborhydrid. Reaktionsblandingen blev fortyndet med vand og 14N vandig ammoniumhydroxid. Den vandige basiske fase blev ekstraheret flere gange med en blanding af chloroform og isopropanol. De organiske ekstrakter blev samlet, vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Inddampning af opløsningsmidlet gav en rest bestående af D-6-allyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin. Forbindelsen smeltede ved 204 - 206°C efter omkrystallisation fra en blanding af methanol og ether.

Analyse:

Beregnet: C 76,56 - H 7,85 - N 9,92

Fundet : C 76,35 - H 7,72 - N 9,65.

Der fremstilledes en opløsning ud fra 3,77 g D-6-allyl-8 β -
5 hydroxymethylergolin og 100 ml pyridin. Hertil blev sat 2,5
ml methansulfonylchlorid, og den resulterende blanding blev
omrørt ved omgivelsestemperatur i omkring 3 timer. Derefter
blev reaktionsblandingen fortyndet med vand og 14 N
vandig ammoniumhydroxid. Den vandige fase blev ekstraheret
10 flere gange med ethylacetat, og ethylacetatekstrakterne blev
samlet. De samlede ekstrakter blev vasket med vand og mæt-
tet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Inddampning
af opløsningsmidlet gav D-6-allyl-8 β -mesyloxymethylergolin,
som smeltede ved 195 - 196°C under dekomponering efter om-
15 krystallisation fra en blanding af chloroform og methanol.
Udbytte: 3,5 g.

Analyse:

Beregnet: C 63,31 - H 6,71 - N 7,77 - S 8,89

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

20 Ved at følge fremgangsmåden beskrevet i eksempel 1 blev et
natriumsalt fremstillet ud fra 12 g methylmercaptan, et over-
skud af natriumhydrid samt 150 ml dimethylformamid. Til
denne natriummethylmercaptid-blanding blev hurtigt sat en
opløsning af 4,3 g D-6-allyl-8 β -mesyloxymethylergolin i 50
25 ml dimethylformamid. Reaktionsblandingen blev omrørt i 1
time under nitrogenatmosfære og derefter fortyndet med vand.
Den vandige fase blev ekstraheret med ethylacetat, og ethylace-
tatfasen blev skilt fra, vasket med vand og mættet vandig
natriumchlorid og derefter tørret. Inddampning af ethylace-
30 tatet gav en rest, der bestod af D-6-allyl-8 β -methylmercap-

tomethylergolin, dannet ved reaktionen beskrevet ovenfor. Inddampningsresten blev opløst i chloroform, og chloroformopløsningen blev kromatograferet over 200 g florisil, idet der elueredes med chloroform indeholdende stigende mængder methanol (0 - 2%). Der opnåedes 3 g D-6-allyl-8 β -methylmercaptomethylergolin med smeltepunkt 171 - 173°C. Methansulfonatsaltet blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1 og smeltede ved 272 - 274°C under dekomponering. Udbytte: 3,05 g.

Analyse:

Beregnet: C 58,79 - H 6,91 - N 6,86 - S 15,70
Fundet : C 58,63 - H 6,76 - N 6,61 - S 15,71.

EKSEMPEL 4

Fremstilling af D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin
1,7 g D-6-allyl-8 β -methoxycarbonylerylgolin, fremstillet ved metoden beskrevet i det foregående eksempel, blev opløst i 40 ml tetrahydrofuran og hydrogenet over 0,5 g 5% palladium-på-carbon ved omgivelsestemperatur med et begyndelsestryk af hydrogen på 4,13 x 10⁶ dyn/cm². Efter 23 timers forløb var hydrogeneringen fuldstændig, og blandingen blev filtreret. Opløsningsmidlet blev bortdampet fra filtratet i vakuum, og den resulterende indampningsrest gav ved TLC to pletter, af hvilke den ene var en ny plet, og den anden svarede til 6-nor-forbindelsen. Indampningsresten blev opløst i chloroform, og chloroformopløsningen blev kromatograferet over 30 g florisil, idet der elueredes med chloroform indeholdende stigende mængder methanol (0 - 4%). De fraktioner, der indeholdt D-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonylerylgolin (bestemt ved TLC), blev samlet og gav et krystallinsk materiale, der smeltede ved 204 - 206°C. Udbytte: 740 mg. Omkrystallisation fra en blanding af methanol og chloroform gav D-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonylerylgolin med et smeltepunkt på 209 - 211°C. Udbytte: 465 mg.

Analyse:

Beregnet: C 73,05 - H 7,74 - N 8,97

Fundet: C 72,84 - H 7,49 - N 8,67

5 Dette produkt omsættes via D-6-n-propyl-8 β -hydroxymethyl-ergolin til den i overskriften anførte forbindelse som beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 5Fremstilling af D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolin

10 Der fremstilledes en opløsning af 6,5 g D-6-methyl-8 β -hydroxymethylergolin (dihydrolysergol) og 250 ml DMF. Der tilsattes 8 g cyanogenbromid, og reaktionsblandingen blev omrørt ved omgivelsestemperatur under nitrogenatmosfære i omkring 16 timer. Opløsningsmidlet blev inddampet i vakuum, og inddampningsresten blev fortyndet med vand og filtreret. Filterkagen blev vasket grundigt med ethanol og ether, og det således fremstillede D-6-cyano-8 β -hydroxymethylergolin
15 smeltede ved temperaturer over 260°C.

20 4,3 g D-6-cyano-8 β -hydroxymethylergolin blev sat til 100 ml 6 N vandig saltsyre, og den resulterende syre reaktionsblanding blev opvarmet til tilbagesvaling under nitrogenatmosfære i omkring 2 timer. Tyndtlagskromatografi af den sure blanding viste ingen mobile pletter. Reaktionsblandingen blev udhældt over is og derefter gjort basisk med 14 N vandig ammoniumhydroxid. Filterkagen, der bestod af den sekundære amin D-8 β -hydroxymethylergolin dannet ved den oven for beskrevne reaktion, vejede 3,65 g og blev anvendt
25 uden yderligere rensning.

30 Til en opløsning af 3,65 g D-8 β -hydroxymethylergolin i 100 ml DMF blev sat 4,1 g kaliumcarbonat. Der tilsattes 1,4 g ethyliodid, og reaktionsblandingen blev omrørt ved omgivelsestemperatur under nitrogen i omkring 23 timer, hvorefter der tilsattes vand. Den vandige blanding blev ekstra-

heret med flere portioner ethylacetat, og ethylacetat-
ekstrakterne blev samlet. Ekstrakterne blev vasket med
vand og mættet vandig natriumchlorid, hvorefter de blev
tørret. Inddampning af opløsningsmidlet gav en inddamp-
ningsrest bestående af D-6-ethyl-8 β -hydroxymethylergolin
dannet ved den oven for beskrevne reaktion. Inddampnings-
resten blev omkrystalliseret fra en blanding af chloroform
og methanol til opnåelse af D-6-ethyl-8 β -hydroxymethyl-
ergolin, der ved tyndtlagskromatografi gav en enkelt
plet. Udbytte: 1,06 g

Analyse:

Beregnet: C 75,52 - H 8,20 - N 10,36

Fundet: C 75,60 - H 7,93 - N 10,06

Der fremstilledes en opløsning af 2,7 g D-6-ethyl-8 β -hydroxy-
methylergolin i 100 ml pyridin. Hertil blev sat 1,5 ml mesyl-
chlorid, og den herved dannede reaktionsblanding blev omrørt
i 1 time. Derefter blev blandingen fortyndet med vand og
gjort basisk ved tilsætning af 14 N vandig ammoniumhydroxid.
Den basiske fase blev ekstraheret flere gange med ethylace-
tat, og ethylacetatekstrakterne blev samlet. De samlede
ekstrakter blev vasket med vand og mættet vandig natrium-
chlorid, hvorefter de blev tørret. Inddampning af opløs-
ningsmidlet gav en inddampningsrest bestående af D-6-ethyl-8 β -
mesyloxymethylergolin, dannet ved den ovenfor beskrevne reak-
tion. Inddampningsresten viste en betydende plet ved tyndt-
lagskromatografi. Resten blev kromatograferet over 200 g flo-
risil, idet der elueredes med chloroform indeholdende sti-
gende mængder methanol (0 - 5%). Kromatogrammet blev fulgt
af tyndtlagskromatografi. De fraktioner, der viste sig at
indeholde D-6-ethyl-8 β -mesyloxymethylergolin, blev samlet
til opnåelse af 1,50 g krystallinsk materiale, der efter
omkrystallisation smeltede ved 184 - 185°C under dekomponering.

Analyse:

Beregnet: C 62,04 - H 6,94 - N 8,04 - S 9,20

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

5 En opløsning af 2,9 g methylmercaptan i 75 ml DMF blev afkølet i en blanding af is og vand. Til opløsningen blev portionsvis sat 2,4 g natriumhydrid i form af en 50 % suspension i mineralolie. Herved dannedes natriumsaltet af methylmercaptan. Reaktionsblandingen blev hensat til opnåelse af stuetemperatur. Der blev dråbevis tilsat en opløsning af 10 1,8 g D-6-ethyl-8 β -mesyloxymethylergolin i 25 ml DMF. Den herved dannede reaktionsblanding blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogen i 1,25 timer og derefter fortyndet med vand. Den vandige blanding blev ekstraheret med ethylacetat, og ethylacetatekstrakten blev vasket med vand og 15 mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Inddampning af opløsningsmidlet gav en indampningsrest bestående af D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolin dannet ved reaktionen beskrevet ovenfor. Inddampningsresten viste sig i det væsentlige at give anledning til en plet ved tyndtlagskromatografi. Inddampningsresten blev omkrystalliseret fra 20 en blanding af ether og hexan til opnåelse af krystallinsk D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolin, der smeltede ved 201 - 202°C under dekomponering.

25 Den i den ovenfor beskrevne reaktion dannede D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolin blev suspenderet i 30 ml methanol. Suspensionen blev opvarmet på et dampbad, og der tilsattes 0,33 ml methansulfonsyre. Herved dannedes methansulfonatsaltet. Reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur og derefter fortyndet med omkring 50 ml ether. 30 D-6-methyl-8 β -methylmercaptomethylergolin-methansulfonat udfældede ved afkøling og blev opsamlet ved filtrering. Smeltepunkt: 254 - 256°C under dekomponering. Udbytte: 1,80 g.

EKSEMPEL 6Fremstilling af D-6-n-propyl-8-methylmercaptomethyl-8-ergolen

11 g elymoclavin blev suspenderet i 200 ml DMF. Til denne suspension blev sat omkring 11 g cyanogenbromid, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære i omkring 16 timer, hvorefter den blev fortyndet med vand. Herved udfældede den i den ovenfor beskrevne reaktion fremstillede D-6-cyano-8-hydroxymethyl-8-ergolen, som blev opsamlet ved filtrering. Vægt: 8,2 g. Smeltepunkt: 215 - 222°C under dekomponering. Filterkagen blev uden yderligere rensning blandet med 300 ml eddikesyre, 60 ml vand og 41 g zinkstøv. Den resulterende blanding blev opvarmet til tilbagesvaling under nitrogenatmosfære i omkring 20 timer. Derefter blev blandingen filtreret, og filtratet blev udhældt over is. Filtratet blev gjort stærkt basisk ved hjælp af 14 N vandig ammoniumhydroxid. Den basiske fase blev ekstraheret flere gange med en blanding af chloroform og isopropanol, og ekstrakterne blev samlet. De samlede ekstrakter blev vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet efterlod en rest bestående af D-8-hydroxymethyl-8-ergolen og dennes acetatester. Uden yderligere rensning blev resten opløst i 200 ml DMF, hvortil der sattes 6,2 g kaliumcarbonat og 8 ml n-propyliodid. Denne reaktionsblanding blev omrørt under nitrogen i omkring 6 timer og blev derefter fortyndet med vand. Den vandige fase blev ekstraheret flere gange med ethylacetat, og ethylacetatekstrakterne blev samlet og vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid, hvorefter de blev tørret. Bortdampning af opløsningsmidlet gav en inddampningsrest, som ved tyndtlagskromatografi viste sig at give anledning til to betydende pletter. Resten opløstes i 100 ml methanol og 100 ml dioxan. Der tilsattes 25 ml 2 N vandig natriumhydroxid, og den basiske blanding blev omrørt under nitrogen i 1,25 timer ved stuetemperatur. Derefter blev reaktionsblandingen fortyndet med vand, og den vandige fase blev ekstraheret flere gange med en blan-

ding af chloroform og isopropanol. De organiske ekstrakter blev samlet, og de samlede ekstrakter blev vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Bortdampning af opløsningsmidlet gav en rest, der gav anledning til en betydende plet ved TLC. Resten blev opløst i chloroform, og chloroformopløsningen blev kromatograferet over 200 g florisil. Der elueredes med chloroform indeholdende stigende mængder methanol (2 - 5%). De fraktioner, der ved TLC viste sig at indeholde D-6-n-propyl-8-hydroxymethyl-8-ergolen, blev samlet. Opløsningsmidlet blev fjernet ved inddampning til tørhed, og den resulterende inddampningsrest blev omkrystalliseret fra ether til opnåelse af D-6-n-propyl-8-hydroxymethyl-8-ergolen, der smeltede ved 189 - 191°C under dekomponering. Vægt: 2,9 g.

15 Analyse:

Beregnet: C 76,56 - H 7,85 - N 9,02

Fundet : C 76,30 - H 7,85 - N 9,96.

8,1 gram D-6-n-propyl-8-hydroxymethyl-8-ergolen blev suspenderet i 1000 ml acetonitril indeholdende 39,3 g triphenylphosphin og 14,4 ml carbontetrachlorid (angående dette reagens kan henvises til Tetrahedron, 23, 2789 (1967)). Den herved dannede reaktionsblanding blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære i 19 timer. De flygtige bestanddele blev derefter bortdampet i vakuum, og inddampningsresten blev fortyndet med vandig vinsyre. Den sure vandige fase blev ekstraheret flere gange med toluen, og toluenekstrakterne blev borthældt. Den vandige fase blev derefter gjort basis med natriumhydrogencarbonat, og den basiske fase blev ekstraheret flere gange med en blanding af chloroform og isopropanol. De organiske ekstrakter blev adskilt, og de adskilte ekstrakter blev vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Bortdampning af opløsningsmidlet gav en rest, som viste en betydende plet ved TLC. En opløsning af inddampningsresten i en blanding af chloroform og methanol (2%)

blev kromatograferet over 200 g florisil. De fraktioner, der ved TLC viste sig at indeholde D-6-n-propyl-8-chlorethyl-8-ergolen, dannet ved den ovenfor beskrevne reaktion, blev samlet, og opløsningsmidlet blev fjernet derfra i vakuum.

5 Omkrystallisation af den resulterende rest fra en blanding af chloroform og methanol gav D-6-n-propyl-8-chlormethyl-8-ergolen, som dekomponerede ved omkring 185°C. Udbytte: 4,65 g. Anden fraktion: 2,30 g.

Analyse:

10 Beregnet: C 71,87 - H 7,04 - N 9,31
Fundet : C 71,62 - H 6,89 - N 9,57

50 ml af en opløsning af 25 g methylmercaptan i 100 ml DMA blev fortyndet med 200 ml DMA, og den resulterende opløsning blev afkølet i en blanding af is og vand. Til denne

15 blanding blev portionsvis sat 10,6 g natriumhydrid i form af en 50% suspension i mineralolie. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 75°C, ved hvilken temperatur der tilsattes en opløsning af 6,7 g D-6-n-propyl-8-chlormethyl-8-ergolen i 75 ml DMA. Opløsningen blev tilsat dråbevis så hurtigt som

20 muligt. Reaktionsblandingen blev omrørt i 2 timer ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære. Derefter blev reaktionsblandingen afkølet og fortyndet med vand, og den vandige blanding blev ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatopløsningen blev skilt fra, vasket med vand og mættet vandig

25 natriumchlorid og derefter tørret. Bortdampning af det organiske opløsningsmiddel efterlod en rest, der ved TLC viste sig i det væsentlige at give anledning til en plet. En opløsning af resten i chloroform blev kromatograferet over 200 g florisil, idet der elueredes med chloroform indeholdende

30 stigende mængder af methanol (0 - 3%). De fraktioner, der ved TLC viste sig at indeholde D-6-n-propyl-8-methylmercaptomethyl-8-ergolen, blev samlet, og det organiske opløsningsmiddel blev fjernet fra de samlede ekstrakter. Omkrystallisation af resten fra ether og derefter fra ethanol gav 2,70

g D-6-n-propyl-8-methylmercaptomethyl-8-ergolen, der smeltede ved 180 - 183°C under dekomponering. Behandling af resten med maleinsyre gav maleatsaltet af forbindelsen i form af et amorft fast stof.

5 Analyse:

Beregnet: C 64,46 - H 6,59 - N 6,54 - S 7,48

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

EKSEMPEL 7

Fremstilling af D-6-n-propyl-8β-methylmercaptomethyl-9-ergolen

- 25 g methyllysergat blev opløst i 750 ml methylenchlorid.
- 10 Der tilsattes 35 g cyanogenbromid, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære i 22 timer.
- Den organiske fase blev vasket med vandig vinsyre, vand og mættet vandig natriumchlorid. Derefter blev den organiske fase tørret, og det organiske opløsningsmiddel blev fjernet
- 15 ved inddampning. Inddampningsresten, som indeholdt det dannede D-6-cyano-8β-methoxycarbonyl-9-ergolen, viste ved TLC en enkelt betydende plet. Resten blev opløst i 600 ml eddikesyre og 120 ml vand, hvortil der blev sat 80 g zinkstøv. Den således dannede blanding blev opvarmet til tilbagesvalingstemperatur under nitrogenatmosfære i 18,5 timer.
- 20 Derefter blev reaktionsblandingen afkølet og filtreret. Filtratet blev udhældt over is og derefter gjort basisk med 14 N vandig ammoniumhydroxid. Den basiske blanding blev ekstraheret flere gange med chloroform, og chloroformekstrakterne blev samlet og vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Produktet af denne reaktion, methyl-D-6-desmethyllysergat, indeholdt en del af det tilsvarende isolysergat. Inddampningsresten blev uden yderligere
- 25 rensning opløst i dimethylformamid og alkyleret med n-propyliodid og kaliumcarbonat ved metoden beskrevet i eksempel 7, hvorved der dannedes D-6-n-propyl-8β-methoxycarbonyl-9-ergolen indeholdende en lille mængde af α-methoxycarbonyl-
- 30

isomeren. Resten blev suspenderet i ether, og suspensionen blev kromatograferet over 150 g florisil, idet der elueredes med ether. De fraktioner, der ved NMR viste sig overvejende at bestå af β -isomeren, blev samlet, og etheren blev
5 fjernet derfra ved inddampning. Den resulterende rest blev opløst i ethylacetat, og den organiske fase blev ekstraheret med vandig vinsyre. Den vandige fase blev skilt fra og derefter gjort basisk med 14 N vandig ammoniumhydroxid. Den basiske fase blev ekstraheret flere gange med chloroform, og
10 chloroformekstrakterne blev samlet og vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Bortdampning af chloroformen gav en rest, som ved TLC viste en betydende plet. Resten blev rekromatograferet over 30 g florisil ved anvendelse af en blanding af ether og hexan (1:1) som eluent. De
15 fraktioner, der ved TLC og NMR viste sig at indeholde D-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonyl-9-ergolen, blev samlet og reduceret med lithiumaluminiumhydrid på følgende måde: 0,67 g af inddampningsresten blev opløst i 75 ml tetrahydrofuran, hvortil der portionsvis blev sat 0,5 g lithiumaluminiumhydrid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i
20 70 minutter og derefter kølet i et bad med isvand. De organometalliske forbindelser og det overskydende hydrid blev dekomponeret ved tilsætning af ethylacetat og 10% vandig natriumhydroxid i nævnte rækkefølge. Reaktionsblandingen blev
25 filtreret, og filtratet blev fortyndet med vand. Den vandige blanding blev ekstraheret flere gange med en blanding af chloroform og isopropanol. De organiske ekstrakter blev samlet og vasket med mættet vandig natriumchlorid, hvorefter de blev tørret. Inddampning af opløsningsmidlet gav en
30 rest, som ved TLC viste sig at give 3 betydende pletter. En opløsning af resten i chloroform blev kromatograferet over 30 g florisil ved anvendelse af chloroform indeholdende stigende mængder methanol (2 - 10%). Der opnåedes 4 fraktioner, der hver for sig blev behandlet med 10 ml pyridin indehol-
35 dende 0,5 ml methansulfonylchlorid. Hver reaktionsblanding blev fortyndet med vand og derefter gjort basisk med koncentreret ammoniumhydroxid. Den basiske opløsning blev

i hvert af tilfældene ekstraheret med ethylacetat, og ethylacetatfasen blev vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Den fjerde af de således behandlede kromatografiske fraktioner viste sig ved NMR at bestå af D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethyl-9-ergolen. Forbindelsen blev genfiltreret igennem florisil til opnåelse af 250 mg materiale, der smeltede ved omkring 150°C under dekomponering. Derpå blev 1,40 ml af en opløsning indeholdende 25 g methylmercaptan i 100 ml DMA sat til 40 ml DMA, og blandingen blev afkølet i et bad af isvand. Til den afkølede opløsning blev sat 240 mg natriumhydrid i form af en 50% suspension i mineralolie. Den herved dannede reaktionsblanding blev opvarmet til omkring 15°C. En opløsning af 250 mg D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethyl-9-ergolen i 10 ml DMA blev dråbevis tilsat. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære i 1,25 timer, hvorefter den blev afkølet og fortyndet med vand. Den resulterende vandige blanding blev ekstraheret flere gange med ethylacetat, og ethylacetatfaserne blev skilt fra. De samlede faser blev vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid. De kombinerede organiske faser blev tørret, og det organiske opløsningsmiddel blev fjernet ved inddampning. Inddampningsresten viste sig ved TLC i det væsentlige at bestå af et materiale, der gav anledning til en betydende plet. En opløsning af inddampningsresten i ether blev filtreret igennem florisil, og filtermassen blev vasket med ether. Etheropløsningen blev derefter fortyndet med hexan, hvilket gav krystallinsk D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethyl-9-ergolen. Forbindelsen dekomponerede ved omkring 197°C. Udbytte: 100 mg.

30 Analyse:

Beregnet: C 73,03 - H 7,74 - N 8,97 - S 10,26

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

EKSEMPEL 8Fremstilling af D-2-brom-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethyl-ergolin

En opløsning af 1,62 g N-bromsuccinimid i 50 ml dioxan blev hurtigt sat dråbevis til en opløsning af 2,60 g D-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin i 100 ml dioxan ved omkring 63°C. Reaktionsblandingen blev opvarmet i 2 timer i temperaturområdet 60 - 65°C under nitrogenatmosfære. Derefter blev reaktionsblandingen udhældt over is og 14 N vandig ammoniumhydroxid. Den basiske blanding blev ekstraheret med ethylacetat, og ethylacetatfasen blev skilt fra og vasket med vand og derefter med mættet vandig natriumchlorid. Ethylacetatfasen blev tørret, og opløsningsmidlet blev fjernet ved indampning. Tyndtlagskromatografi af inddampningsresten viste en betydende plet. En chloroformopløsning af inddampningsresten indeholdende D-2-brom-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin, dannet ved reaktionen, blev kromatograferet over 35 g florisil ved anvendelse af chloroform indeholdende 1% methanol som eluent. De fraktioner, der ved TLC viste sig at indeholde det ønskede materiale, blev samlet til opnåelse af 1,64 g D-2-brom-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin med smeltepunkt 167 - 168°C. Omkrystallisation fra methanol gav et materiale med smeltepunkt 168 - 169°C.

Analyse:

Beregnet: C 58,32 - H 5,92 - N 7,16
Fundet : C 58,46 - H 5,76 - N 7,20.

En opløsning af 1,4 g D-2-brom-6-n-propyl-8 β -methoxycarbonyl-ergolin i 100 ml tetrahydrofuran blev afkølet i en blanding af is og vand. 1,5 g lithiumaluminiumhydrid blev portionsvis sat til denne opløsning. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i omkring 1 time og derefter afkølet. Overskydende lithiumaluminiumhydrid og eventuelle tilstedeværende organometalliske forbindelser blev dekomponeret ved tilsætning af ethylacetat og 10 % vandig natriumhydroxid i nævnte rækkefølge. Reaktionsblandingen blev yderligere fortyndet med

vand, og den vandige fase blev ekstraheret med en blanding af chloroform og isopropanol. Den organiske fase blev skilt fra, vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Inddampning af chloroformen gav en rest, som ved
5 TLC viste sig at give en betydende plet. Omkrystallisation af inddampningsresten fra methanol gav D-2-brom-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin med smeltepunkt 208 - 210°C. Udbytte: 1,19 g.

Analyse:

10 Beregnet: C 59,51 - H 6,38 - N 7,71 - Br 21,99
Fundet : C 59,55 - H 6,14 - N 7,50 - Br 21,72.

Der fremstilledes en opløsning af 1,3 g D-2-brom-6-n-propyl-8 β -hydroxymethylergolin i 50 ml pyridin. Hertil blev sat 1,5 ml methansulfonylchlorid, og reaktionsblandingen blev
15 omrørt i 1,5 timer. Derefter blev reaktionsblandingen udhældt over en blanding af is og 14 N vandig ammoniumhydroxid. Den vandige basiske fase blev ekstraheret med ethylacetat, og ethylacetatfasen blev skilt fra og vasket med vand og derefter med mættet vandig natriumchlorid. Ethylacetatopløsningen blev tørret og inddampet til fjernelse af ethylacetat. Inddampningsresten viste sig ved tyndtlagskromatografi
20 at give 1 betydende plet. Omkrystallisation af inddampningsresten fra methanol gav D-2-brom-6-n-propyl-8 β -mesyloxy-methylergolin. Udbytte: 1,43 g.

25 Analyse:

Beregnet: C 50,74 - H 6,17 - N 5,92
Fundet : C 50,90 - H 6,03 - N 6,00.

8 ml af en opløsning af methylmercaptan i DMA (40 mmol methylmercaptan) blev sammen med 100 ml DMA afkølet i et bad
30 med isvand. Til denne blanding blev portionsvis sat 1,6 g natriumhydrid i form af en 50% suspension i mineralolie. Blandingen blev hensat til opnåelse af en temperatur på

omkring 15°C, hvorefter der så hurtigt som muligt dråbevis blev tilsat en opløsning af 1,5 g D-2-brom-6-n-propyl-8β-mesyloxymethylergolin i 40 ml DMA. Den herved opnåede reaktionsblanding blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære i 1,5 timer, hvorefter den blev afkølet og fortyndet med vand. Den vandige fase blev ekstraheret flere gange med ethylacetat, og ethylacetatfaserne blev skilt fra og samlet. De samlede ekstrakter blev vasket med vand og mættet med vandig natriumchlorid, hvorefter de blev tørret.

10 Inddampning af opløsningsmidlet i vakuum gav en indampningsrest, der viste sig at give en betydende plet. Omkrystallisation af indampningsresten fra methanol gav D-2-brom-6-n-propyl-8β-methylmercaptomethylergolin med smeltepunkt 159 - 161°C. Totalt udbytte: 1,08 g.

15 Methansulfonatsaltet blev fremstillet ved at opløse 950 mg D-2-brom-6-n-propyl-8β-methylmercaptomethylergolin i omkring 25 ml varm methanol. 1,6 ml af en opløsning af methansulfonsyre indeholdende 2,5 mmol syre blev tilsat, og opløsningen blev afkølet. Derefter blev reaktionsblandingen

20 fortyndet med ether, og der opnåedes 940 mg methansulfonatsalt, der smeltede ved 256°C under dekomponering.

Udgangsmaterialet for den ovenfor beskrevne reaktion, D-6-n-propyl-8β-methoxycarbonylergolin, kan fremstilles ud fra methyldihydrolysergat ved brug af samme følge af reaktioner

25 som beskrevet i eksempel 7 til fremstilling af det tilsvarende 6-n-propyl-derivat af methyllysergat.

EKSEMPEL 9

Fremstilling af D-6-n-propyl-8β-methylsulfonylmethylergolin

1,2 g af methansulfonatsaltet af D-6-n-propyl-8β-methylmercaptomethylergolin blev opløst i 100 ml vand. Hertil blev

30 sat en opløsning af 685 mg natriumperiodat i 25 ml vand, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 17 timer. Derefter blev reaktionsblandingen fortyndet med vandig natriumhydrogencarbonat, og den basiske fase blev

ekstraheret med en blanding af chloroform og isopropanol. Den organiske fase blev skilt fra, vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Inddampning af opløsningsmidlet gav en rest, som blev opløst i kogende methanol indeholdende 0,2 ml methansulfonsyre. Opløsningen blev afkølet til stuetemperatur og fortyndet med et tilsvarende volumen ether. Opløsningsmidlerne blev fjernet i vakuum, og indampningsresten blev opløst i 100 ml kogende acetone. Acetoneopløsningen blev filtreret og afkølet, hvorved det krystallinske methansulfonatsalt af D-6-n-propyl-8β-methylsulfonmethylergolin blev opnået. Smeltepunkt: 200 - 209°C under dekomponering.

Analyse:

Beregnet: C 56,31 - H 7,09 - N 6,57 - S 15,03
Fundet : C 56,09 - H 6,85 - N 6,41 - S 14,86.

Den tilsvarende fri base blev fremstillet ved velkendte procedurer og smeltede ved 173 - 175°C under dekomponering.

Analyse:

Beregnet: C 69,05 - H 7,93 - N 8,48 - S 9,70
Fundet : C 68,99 - H 7,68 - N 8,71 - S 9,76.

Dette produkt oxideres med en persyre, såsom m-chlorperbenzoesyre, til opnåelse af den i eksempel 10 fremstillede forbindelse.

EKSEMPEL 1025 Fremstilling af D-6-n-propyl-8β-methylsulfonmethylergolin

Der fremstilledes en reaktionsblanding ud fra 3,6 g D-6-n-propyl-8β-mesyloxymethylergolin, 10 g natriummethansulfonat og 200 ml DMF. Blandingen blev opvarmet til 110°C under nitrogenatmosfære i 3,75 timer. Derefter blev reaktionsblandingen fortyndet med vand, og den vandige blanding

- blev ekstraheret flere gange med ethylacetat. De samlede ethylacetatfaser blev vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid, hvorefter de blev tørret. Bortdampning af ethylacetatet gav en inddampningsrest bestående af D-6-n-propyl-8 β -methylsulfonylmethylergolin. Denne rest blev opløst i chloroform, og chloroformopløsningen blev kromatograferet over 200 g florisil ved anvendelse af chloroform indeholdende stigende mængder methanol (2 - 4%) som eluent. Der opnåedes to hovedfraktioner, af hvilke den ene på TLC bevægede sig en smule hurtigere end udgangsmaterialet, medens den anden bevægede sig en smule langsommere. De fraktioner, der indeholdt denne anden langsomme komponent, blev samlet, og opløsningsmidlet blev fjernet derfra. Omkrystallisation af resten fra methanol gav krystallinsk D-6-n-propyl-8 β -methylsulfonylmethylergolin med smeltepunkt 184 - 186°C.
- Totalt udbytte: 690 mg.

Analyse:

Beregnet: C 65,86 - H 7,56 - N 8,09 - S 9,25

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

- Methansulfonsyresaltet blev fremstillet i methanol ved hjælp af standardprocesser.

EKSEMPEL 11

Fremstilling af D-2-chlor-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin

- 7,2 g D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethylergolin blev opløst i 100 ml methylenchlorid og 380 ml acetonitril. Der tilsattes 6,3 ml bortrifluoridetherat, og blandingen afkøledes til 0 - 5°C. Derefter blev i løbet af 10 minutter dråbevis tilsat en opløsning af 1,80 ml sulfurylchlorid i 30 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen blev omrørt under afkøling i omkring 30 minutter og derefter fortyndet med 5% vandig ammoniumhydroxid. Den basiske fase blev ekstraheret flere

gange med en blanding af chloroform og isopropanol. De organiske ekstrakter blev samlet og vasket med mættet vandig natriumchlorid og derefter tørret. Opløsningsmidlet blev fjernet ved inddampning, og den resulterende inddampningsrest blev opløst i methylenchlorid. Denne opløsning blev kromatograferet over 200 g florisil, idet der elueredes med methylenchlorid indeholdende stigende mængder (2 - 3%) methanol. Kromatogrammet blev fulgt af tyndtlagskromatografi. Fraktionerne indeholdende et materiale, der bevægede sig en smule hurtigere end udgangsmaterialet, blev samlet, og opløsningsmidlet blev fjernet derfra i vakuum. Disse fraktioner, der indeholdt D-2-chlor-6-n-propyl-8-mesyloxy-methylergolin, blev omkrystalliseret fra methanol til opnåelse af et krystallinsk produkt med smeltepunkt 130 - 131°C. Udbytte: 82%. En ny omkrystallisation fra methanol gav en forbindelse med smeltepunkt 133 - 135°C.

Analyse:

Beregnet: C 57,49 - H 6,35 - N 7,06 - Cl 8,93 - S 8,08

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

En opløsning af 7 g methylmercaptan i 200 ml DMF blev afkølet i et bad med isvand til omkring 0°C. Til denne opløsning blev portionsvis tilsat 9,6 g natriumhydrid i form af en 50% suspension i mineralolie, hvorved der dannedes methylmercaptid. Kølebadet blev fjernet, og omrøringen blev fortsat i omkring 10 minutter, hvorunder der dråbevis blev tilsat en opløsning af 6,2 g D-2-chlor-6-n-propyl-8β-mesyloxymethylergolin i 75 ml DMF. Reaktionsblandingen blev omrørt i yderligere 1 time under nitrogenatmosfære og derefter fortyndet med vand. Den vandige opløsning blev ekstraheret flere gange med ethylacetat, og de samlede ethylacetatfaser blev vasket med vand og derefter med mættet vandig natriumchlorid. Ethylacetatfasen blev tørret, og ethylacetatet blev fjernet derfra ved inddampning. Inddampningsresten blev vasket med ether, og denne ether blev fortyndet med hexan. Herved opnåedes 4,4 g krystallinsk materiale, der smeltede

ved 183 - 186°C og bestod af D-2-chlor-6-n-propyl-8 β - methylmercaptomethylergolin. Forbindelsen blev omdannet til et methansulfonatsalt, som smeltede ved 267 - 269°C under dekomponering efter omkrystallisation fra en blanding af methanol og ether.

5 Analyse:

Beregnet: C 53,98 - H 6,57 - N 6,29 - Cl 7,97 - S 14,41
Fundet: C 54,22 - H 6,64 - N 6,45 - Cl 8,13 - S 14,20

EKSEMPEL 12

Fremstilling af D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin

10 På samme måde som beskrevet i eksempel 1 fremstilledes en suspension af natriumsaltet af methylmercaptan, hvortil der efter opvarmning til stuetemperatur langsomt sættes en opløsning af D-8 β -mesyloxymethylergolin i dimethylacetamid. Reaktionsblandingen blev omrørt under en nitrogenatmosfære i 1 time og derefter fortyndet med vand. Den vandige fase
15 ekstraheredes med ethylacetat, og ethylacetatfasen blev skilt fra, vasket med vand og mættet vandig natriumchlorid og tørret. Ved afdampning af opløsningsmidlet opnåedes en inddampningsrest bestående af D-8 β -methylmercaptomethylergolin. Den i eksempel 1 beskrevne alkyleringsreaktion blev
20 gentaget ved anvendelse af 315 mg af den oven for fremstillede D-8 β -methylmercaptomethylergolin, 0,12 ml n-propyliodid og 275 mg kaliumcarbonat i 10 ml DMF. Disse forbindelser blev omsat ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære i løbet af 22,5 timer og oparbejdet som beskrevet i eksempel
25 1. Herved opnåedes D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin. Dette produkt blev omdannet til methansulfonatsaltet ved hjælp af den i eksempel 1 beskrevne proces. Herved opnåedes 250 mg D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin-methansulfat, der smeltede ved omkring 259 - 262°C
30 under dekomponering.

EKSEMPEL 13Fremstilling af D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin

51 mg D-6-allyl-8 β -methylmercaptomethylergolin-methansulfat, fremtillet i eksempel 3, blev hydrogeneret ved anvendelse af 10 mg 5% palladium-på-carbon og 5 ml af en blanding af 80% ethanol og 20% vand under et hydrogentryk på $1,01 \times 10^6$ dyn pr. cm², og der blev omrørt i omkring 20 timer. Katalysatoren blev filtreret fra, og filtratet blev opkoncentreret i vakuum ved 45°C. Resten blev opløst i 10 ml methanol og sat til 0,5 g florisil, og derefter blev methanolen fjernet i vakuum ved 45°C. Dette florisil blev kromatograferet ved anvendelse af chloroform indeholdende stigende mængder methanol (1 - 10%) som eluent. Kromatogrammet blev fulgt af tyndtlagskromatografi. Fraktionerne indeholdende et materiale, der bevægede sig en smule hurtigere end udgangsmaterialet, blev samlet, og opløsningsmidlet blev fjernet derfra i vakuum. Inddampningsresten blev omkrystalliseret fra ether og tørret i vakuum til opnåelse af 31 mg D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin, der smeltede ved omkring 253 - 256°C under dekomponering.

EKSEMPEL 14Fremstilling af D-2-chlor-6-n-propyl-8 β -methylsulfinylmethylergolin

En opløsning af 1,05 g (3,0 mmol) D-2-chlor-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin og 0,20 ml (3,1 mmol) methylsulfonsyre i 50 ml methanol blev på én gang sat til en opløsning af 665 mg (3,3 mmol) m-chlorperbenzoesyre (85 %) i 25 ml chloroform. Blandingen blev omrørt i en halv time

under nitrogenatmosfære. Det organiske opløsningsmiddel blev fjernet i vakuum, og inddampningsresten viste sig ved TLC i det væsentlige at give én plet. En opløsning af inddampningsresten i chloroform blev filtreret igennem 50 g aluminiumoxid og derefter gennem florisil. Dette florisil blev vasket med 2-4% methanol. De samlede opløsninger blev derefter fortyndet med diethylether, hvorved D-2-chlor-6-n-propyl-8 β -methylsulfinylmethyletergolin udkrystalliserede. Smeltepunkt: 142 - 150°C. Udbytte: 250 mg.

Analyse:

10 Beregnet: C 62,53 - H 6,91 - N 7,68 - Cl 9,71 - S 8,79
Fundet : C 62,66 - H 6,73 - N 7,50 - Cl 9,88 - S 9,01.

Fremstilling af D-2-chlor-6-n-propyl-8 β -methylsulfonylmethyletergolin

(1,3 mmol) D-2-chlor-6-n-propyl-8 β -methylsulfinylmethyletergolin og 0,10 ml (1,5 mmol) methylsulfonylsyre blev opløst i 50 ml methanol. Opløsningen blev på én gang sat til en opløsning af 295 mg (1,5 mmol) m-chlorperbenzoesyre i 25 ml chloroform. Blandingen blev omrørt under nitrogenatmosfære i en halv time. Det organiske opløsningsmiddel blev fjernet i vakuum, og inddampningsresten viste ved TLC i det væsentlige én betydende plet. Inddampningsresten blev opløst i chloroform, filtreret igennem 50 g aluminiumoxid og derefter filtreret igennem florisil. Opløsningen blev derpå fortyndet med diethylether, hvorved D-2-chlor-6-n-propyl-8 β -methylsulfonylmethyletergolin udkrystalliserede. Smeltepunkt: 212 - 215°C under dekomponering. Udbytte: 275 mg.

Analyse:

Beregnet: C 59,91 - H 6,62 - N 7,35 - S 8,42 - Cl 9,31
Fundet : C 59,63 - H 6,34 - N 7,14 - S 8,32 - Cl 9,38.

Som tidligere anført kan forbindelserne med formel I anvendes til behandling af Parkinsons Syndrom. Som et vidnesbyrd herom har det vist sig, at disse forbindelser fremkalder drejende adfærd hos rotter, behandlet med 6-hydroxydopamin.

5 I denne test anvendes nigro-neostriatal-læderede rotter, som forberedes ifølge en procedure beskrevet af Ungerstedt og Arbuthnott, Brain Res, 24, 485 (1970). En forbindelse, der virker agonistisk over for dopamin, vil få rotterne til at foretage cirkelbevægelser i den modsatte retning af den

10 side, hvor de er læderet. Efter en latensperiode, der kan variere fra forbindelse til forbindelse, tælles antallet af drejninger over en periode på 15 minutter. Forbindelsen D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin-mesylat viste sig ikke blot at have en meget kort latensperiode på 6-7 minutter, men bevirkede tillige et gennemsnit på 105 omdrejninger

15 pr. rotte.

Resultaterne, der blev opnået ved at teste denne og andre beslægtede forbindelser ved rottedrejnings-prøven, fremgår af den efterfølgende tabel 1. Forbindelserne blev opløst i

20 vand, og den vandige opløsning blev injiceret i rotten ad intraperitoneal vej. Kolonne 1 i tabellen angiver forbindelsens navn, kolonne 2 angiver den anvendte intraperitoneale dosis i mg pr. kg, kolonne 3 angiver den procentdel af de testede dyr, der udviste drejende adfærd, kolonne 4 angiver latensen af virkningen, kolonne 5 angiver varigheden af virkningen, og kolonne 6 angiver det gennemsnitlige antal omdrejninger observeret i de første 15 minutter efter latensperiodens afslutning.

25

TABEL 1

Forbindelse	IP dosis i kg/kg	% rotter, der udviser drejende adfærd	Latenstid (min.)	Varighed af virkning (timer)	Gennemsn. antal drejninger pr. rotte
D-6-n-propyl-8 β -methylmer- captomethylergolinmesylat	1	100	5-7	24+	105
D-6-ethyl-8 β -methylmer- captomethylergolinmesylat	1	100	9	2+	112
D-6-n-propyl-8 β -methylmer- captomethyl-9-ergolen	1	100	4	2+	200
D-6-n-propyl-8-methylmer- captomethyl-8-ergolenmaleat	1	100	4	1	118
D-2-brom-6-n-propyl-8 β -meth- ylmercaptomethylergolin- mesylat	1	100	5	1	71
D-6-methyl-8 β -methylmercapto- methylergolinmesylat	1	50	30-45	~2	51
D-6-n-propyl-8 β -methoxymeth- ylergolinmesylat	1	100	6	2+	111

fra U.S.A.-patentskrift nr. 3 901 894

Forbindelserne med formel I er ligeledes anvendelige som prolactin-inhibitorer og kan som sådanne anvendes til behandling af uhensigtsmæssig mælkedannelse, såsom post-partum lactation og galactorrhea.

- 5 Som bevis på, at forbindelserne er nyttige ved behandling af sygdomme, hvori det er ønskeligt at reducere prolactin-niveauet, er forbindelsernes prolactin-inhiberende virkning eftervist ved hjælp af følgende procedure:

Voksne hanrotter af racen Sprague-Dawley, som vejede omkring 200 g, blev opbevaret i et luftkonditioneret rum med kontrolleret belysning (lys fra kl. 6 morgen til kl. 8 aften), og rotterne blev fodret med mad og vand ad libitum. Hver rotte modtog en intraperitoneal injektion på 2,0 mg reserpin i en vandig suspension 18 timer før indgivelsen af ergolin-derivatet. Formålet med indgivelse af reserpin var at holde prolactin-niveauet ensartet højt. Forbindelserne, der skulle afprøves, blev opløst i 10% ethanol i koncentrationer på 10 µg/ml og blev indgivet intraperitonealt i en standarddosis på 50 µg/kg legemsvægt. Hver forbindelse blev indgivet til en gruppe på 10 rotter, og en kontrolgruppe på 10 raske hanrotter modtog en ækvivalent mængde 10% ethanol. En time efter behandlingen blev alle rotterne dræbt ved halshugning, og der blev udtaget serumprøver på 150 mikroliter, som blev testet for prolactinindhold. Resultaterne blev vurderet statistisk ved hjælp af Student's "t"-test til bestemmelse af signifikansniveauet p for ændringer i prolactin-niveauet. Forskellen imellem prolactin-niveauerne hos de behandlede rotter og kontrolrotterne divideret med prolactin-niveauet for kontrolrotterne angiver den procentvise inhibering af prolactin-udskillelsen, som kan tilskrives forbindelserne med formel I. Disse procenter er anført i tabel 2 nedenfor. I tabellen angiver kolonne 1 forbindelsens navn, kolonne 2 angiver prolactin-niveauet for hver gruppe rotter, kolonne 3 angiver den

procentvise prolactin-inhibering, og kolonne 4 angiver signifikansniveauet. De opnåede data blev indsamlet fra tre separate forsøg, der hver havde sin egen kontrolgruppe.

TABEL 2

<u>Forbindelse</u>	<u>Serum-prolactin-niveau (mg/ml)</u>	<u>Procent inhibering af serum-prolactin</u>	<u>Signifikansniveau "p"</u>
<u>Forsøg 1</u>			
Kontrol	30,4 $\pm$ 3,4	--	--
D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	1,6 $\pm$ 0,4	95	<0,001
D-6-methyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat ^A	12,8	58	<0,01
<u>Forsøg 2</u>			
Kontrol	55,2 $\pm$ 4,1	--	--
D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolinmesylat	2,4 $\pm$ 0,2	96	<0,001
<u>Forsøg 3</u>			
Kontrol	42,3 $\pm$ 7,3	--	--
D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	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-ergolenmaleat	3,9 $\pm$ 0,2	91	<0,001
D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	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-ergolenmaleat	3,9 $\pm$ 0,2	91	<0,001
D-2-bron-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	4,6 $\pm$ 0,4	89	<0,001

^A fra U.S.A. patentskrift nr. 3 901 894

Ved anvendelse af dosis-respons-kurver har det vist sig, at D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin-mesylat er omkring 100 gange mere virksom som prolactin-inhibitor end den tilsvarende D-6-methyl-forbindelse og omkring 30 gange mere
 5 virksom i rottetdrejnings-forsøget end det tilsvarende D-6-methyl-derivat.

Det har desuden vist sig, at forbindelser med formel I, specielt D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin og dennes Δ^8 - og Δ^9 -analoge, virker særdeles kraftigt inhiberende på
 10 den stærke affinitetsbinding af tritieret dopamin til dopamin-receptorer, som er til stede i membraner af stribede synaptosomer i oksehjerner (se Bymaster and Wong, Fed. Proc., 36, 1006 (1977), og forbindelserne må således formodes at være anvendelige ved behandling af parkinsonisme. Den efterfølgende tabel 3 angiver en række bestemmelser af den inhiberende styrke af forskellige ergoliner, 8-ergolener og 9-ergolener, såvel forbindelser opnået ifølge opfindelsen som allerede kendte forbindelser. I tabellen angiver kolonne 1 forbindelsens navn, og kolonne 2 angiver K_i (i nanomol), dvs. den
 15 inhibitor-koncentration, der kræves for at nedsætte reaktionshastigheden til den halve værdi af begyndelseshastigheden.
 20 heden.

TABEL 3

Forbindelser opnået ifølge opfindelsen

	K_i (nM)
25 D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	3 - 1
D-6-n-propyl-8-methylmercaptomethyl-8-ergolenmaleat	2
D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethyl-9-ergolen	2
D-2-brom-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	3
30 D-6-allyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	5
D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	3,5
D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolinmesylat	10

TABEL 3 (forts.)

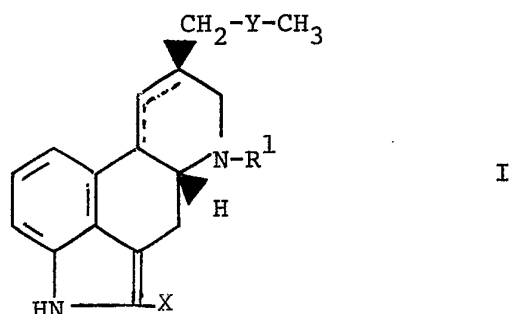
	<u>Kendte forbindelser</u>	<u>K_i (nM)</u>
	D-6-methyl-8 β -methylmercaptomethylergolinmesylat	13
	D-6-methyl-8 β -methoxymethylergolinmesylat	75
5	D-6-methyl-8 β -methylmercaptomethyl-9-ergolen	6
	D-2-chlor-6-methyl-8 β -methylmercaptomethyl-ergolinmesylat	6

Forbindelserne med formel I, specielt D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin, har overraskende vist sig at være serotonin-agonister og ikke, som de fleste ergolener og ergoliner, serotonin-antagonister.

Når forbindelserne med formel I skal anvendes til at inhibere prolactin-sekretionen, til behandling af Parkinsons sygdom eller til andre farmakologiske formål, indgives en ergolin, en 8-ergolen eller en 9-ergolen eller et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel syre i mængder fra 0,01 til 15 mg pr. kg legemsvægt. For D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin anvendes en dosis på mellem 0,01 og 0,5 mg. Oral indgivelse foretrækkes. Hvis der anvendes parenteral indgivelse, benyttes normalt den subcutane vej, idet forbindelsen indgives i en passende farmaceutisk formulering. Andre former for parenteral indgivelse, såsom indgivelse ad intra-peritoneal, intramuskulær eller intravenøs vej, er lige så virksomme. Til intravenøs eller intramuskulær indgivelse anvendes et vandopløseligt, farmaceutisk acceptabelt salt. Til oral indgivelse kan en forbindelse med formel I, enten som fri base eller som et salt deraf, blandes med velkendte farmaceutiske excipienter og påfyldes tomme teleskopgelatine-kapsler eller presses til tabletter.

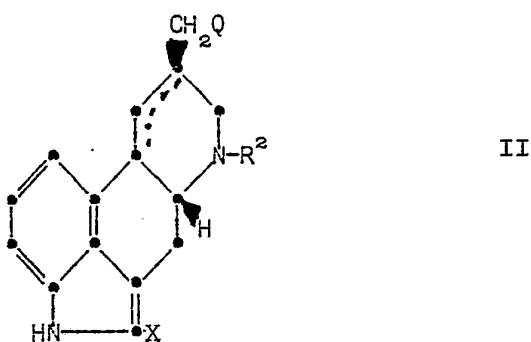
P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af ergolen- eller ergolin-derivater med den almene formel



5 hvori R^1 betegner ethyl, n-propyl eller allyl, Y betegner O, S eller SO_2 , og X betegner hydrogen, chlor eller brom, og den stiplede linie angiver en eventuelt tilstedeværende dobbeltbinding, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

A) omsætter en forbindelse med den almene formel



10 hvori Q er en fraspaltelig gruppe, X betegner hydrogen, chlor eller brom, og R^2 betegner hydrogen, ethyl, n-propyl eller allyl, med en forbindelse med formlen



hvor Y betegner O, S eller SO_2 , og R^3 er et alkalimetal eller en kvaternær ammoniumgruppe, og, såfremt R^2 betegner hydrogen, omsætter den resulterende forbindelse med et

alkyleringsmiddel til indføring af gruppen R^1 , eller

B) til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori R^1 betegner n-propyl, omsætter en forbindelse med formel I, hvori R^1 betegner allyl, med et hydrogeneringsmiddel, eller

- 5 C) til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori Y betegner SO_2 , oxiderer en forbindelse med formel I, hvori Y betegner S, i to trin over en forbindelse med formel I, hvori Y betegner SO,

idet de ifølge en af fremgangsmåderne (A) - (C) fremstillede forbindelser udvindes som baser eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf.

10

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethylergolin med natriumsaltet af methylmercaptan.

- 15 3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af D-6-n-propyl-8 β -methoxymethylergolin, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter D-6-n-propyl-8 β -mesyloxymethylergolin med N,N,N-trimethyl-N-benzylammoniummethylat.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af D-6-allyl-8 β -methylmercaptomethylergolin, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter D-6-allyl-8 β -mesyloxymethylergolin med natriumsaltet af methylmercaptan.
- 20

5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af D-6-ethyl-8 β -methylmercaptomethylergolin, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter D-6-ethyl-8 β -mesyloxymethylergolin med natriumsaltet af methylmercaptan.
- 25

6. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling

af D-6-n-propyl-8-methylmercaptomethyl-8-ergolen, k e n -
d e t e g n e t ved, at man omsætter D-6-n-propyl-8-chlor-
methyl-8-ergolen med natriumsaltet af methylmercaptan.

- 5 7. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling
af D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethyl-9-ergolen,
k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter D-6-n-propyl-
8 β -mesyloxymethyl-9-ergolen med natriumsaltet af methyl-
mercaptan.
- 10 8. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling
af D-6-n-propyl-8 β -methylsulfonylmethylergolin, k e n -
d e t e g n e t ved, at man omsætter D-6-n-propyl-8 β -
mesyloxymethylergolin med natriummethansulfinat.
- 15 9. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling
af D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin, k e n -
d e t e g n e t ved, at man omsætter D-8 β -mesyloxy-
methylergolin med natriumsaltet af methylmercaptan og
omsætter det resulterende D-8 β -methylmercaptomethylergolin
med n-propyliodid.
- 20 10. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling
af D-6-n-propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin, k e n -
d e t e g n e t ved, at man omsætter D-6-allyl-8 β -methyl-
mercaptomethylergolin med hydrogen og 5% palladium-på-
carbon.

Fremdragne publikationer:
