



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) **154887 B**

(51) Int.Cl.⁴ **C 07 D 487/06**

(41) Alm. tilgængelig: 17 sep 1980

(44) Fremlagt: 02 jan 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 mar 1979 GB 7909281

(71) Ansøger: ***FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.**; Via Carlo Imbonati 24; 20159 Milano, IT

(72) Opfinder: **Aldemio *Temperilli**; IT, **Sergio *Mantegani**; IT, **Giuliana *Arcari**; IT, **AnnaMaria *Caravaggi**; IT

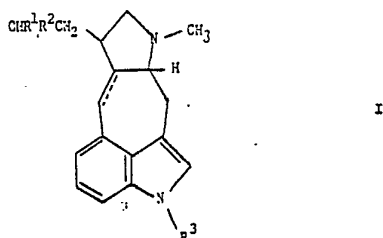
(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af 5(10-9)abeo-ergolinderivater**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag: 1085-80

5(10→9)abeo-ergolinderivater med formlen

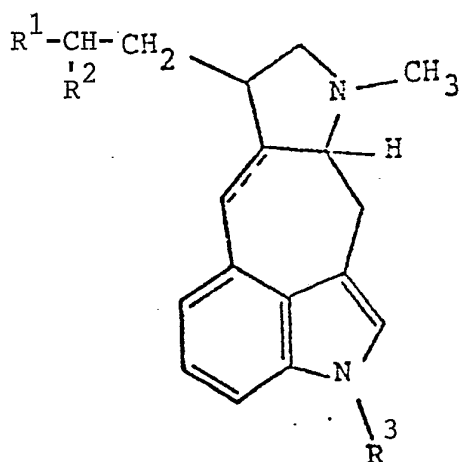


hvor R^1 er et hydrogenatom eller en carboxy-, alkoxy-carbonyl-, piperidinocarbonyl-, 1-pyrrolidinylcarbonyl-, morpholinocar-bonyl-, carbamoyl- eller benzylcarbamoylgruppe eller en alkyl-carbamoyl- eller dialkylcarbamoylgruppe, hvor der i alkyl-gruppen eller hver alkylgruppe er 1-4 carbonatomer, R^2 er et hydrogen- eller fluoratom eller en cyano-, acetyl- eller car-bamoylgruppe, og R^3 er et hydrogenatom eller en methylgruppe, og --- er en enkelt- eller dobbeltbinding, forudsat at R^1 og R^2 ikke samtidig kan være hydrogenatomer, eller et pharma-ceutisk acceptabelt salt heraf, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne I og deres pharmaceutisk acceptable syreadditionssalte er nyttige antihypertensive midler uden emetisk virkning og med lav toksicitet.

DK 154887 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af 5(10→9)abeo-ergolinderivater med form-



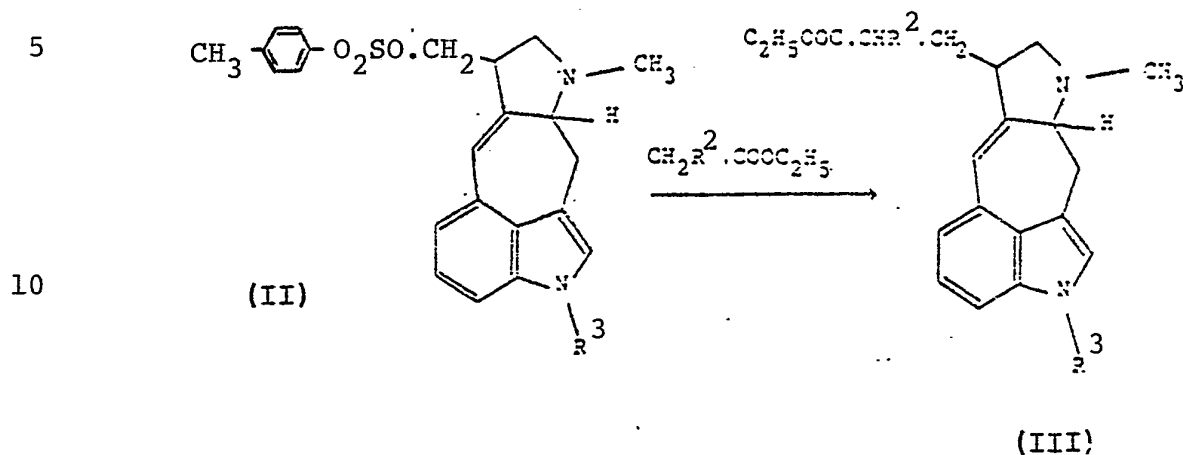
I

hvor R^1 er et hydrogenatom eller en carboxy-, alkoxycarbonyl-, piperidinocarbonyl-, 1-pyrrolidinylcarbonyl-, morpholinocarbonyl-, carbamoyl- eller benzylcarbamoylgruppe eller en alkylcarbamoyl- eller dialkylcarbamoylgruppe, hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer, R^2 er et hydrogen- eller fluoratom eller en cyano-, acetyl- eller carbamoylgruppe, og R^3 er et hydrogenatom eller en methylgruppe, og --- er en enkelt eller dobbeltbinding, forudsat at R^1 og R^2 ikke samtidig kan være hydrogenatomer.

Opfindelsen angår især en fremgangsmåde til fremstilling af sådanne 5(10→9)abeo-ergolinderivater med formlen I, hvor R^1 er en ethoxycarbonylgruppe, --- er en dobbeltbinding, og R^2 og R^3 har den ovenfor definerede betydning, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et 5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-methanoltosylat med formlen II nedenfor, hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning, kondenseres med en forbindelse med formlen $\text{CH}_2\text{R}^2\text{COOC}_2\text{H}_5$, hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, idet kondensationen sker i et polært aprot opløsningsmiddel ved en temperatur på fra 50 til 100°C i 2-10 timer.

Fremgangsmåden er vist skematisk nedenfor:

0



15

(eller (I): $R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, er en dobbeltbinding).

Egnede polære aprotiske opløsningsmidler omfatter dimethylsulphoxid og dimethylformamid.

20

Forbindelserne II er kendte forbindelser, der er beskrevet i engelsk patentskrift nr. 1.482.871.

Forbindelserne I, hvor er en dobbeltbinding, og forskellig fra forbindelserne III kan fremstilles ud fra forbindelserne III ved hydrolyse (til opnåelse af forbindelser, hvor R^1 er en carboxygruppe), hydrolyse og esterificering med en alkanol, der ikke er ethanol (til opnåelse af forbindelser, hvor R^1 er en alkoxycarbonylgruppe, der ikke er ethoxycarbonyl), hydrolyse og decarboxylering (hvilket giver forbindelser, hvor R^1 er et hydrogenatom) eller ved behandling med ammoniak, benzylamin, piperidin, pyrrolidin eller morpholin eller en alkylamin eller en dialkylamin, hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer (til opnåelse af forbindelser, hvor R^1 er carbamoyl, benzylcarbamoyl, piperidinocarbonyl, 1-pyrrolidinylcarbonyl eller morpholinocarbonyl eller en alkylcarbamoyl- eller dialkylcarbamoylgruppe, hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer).

25

30

35

0

Alternativt kan forbindelser III, hvor R^2 er cyano, hydrolyseres eller decarboxyleres, hvilket giver en propionitril, som ved esterificering og behandling med ammoniak, benzylamin, piperidin, pyrrolidin eller morpholin, eller en
5 alkylamin eller en dialkylamin, hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer, kan omdannes til forbindelser I, hvor R^2 er et hydrogenatom, og R^1 er en carbamoyl-, benzylcarbamoyl-, piperidinocarbonyl-, 1-pyrrolidinylcarbonyl- eller morpholinocarbonylgruppe, eller en alkylcarbamoyl
10 eller dialkylcarbamoylgruppe, hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer.

Disse omdannelser af funktionelle grupper kan ske under kendte betingelser.

De forbindelser I, hvor er en enkeltbinding, kan fremstilles ud fra de tilsvarende forbindelser I, hvor
15 er en dobbeltbinding, ved hydrogenering under anvendelse af en palladium/carbon-katalysator.

Cis-trans-formerne kan adskilles ved gængse metoder, f.eks. ved omdannelse til oxalatsalte og fraktioneret krystallisation deraf og alkalisk behandling af produkterne.
20

Forbindelserne I og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte er nyttige antihypertensive midler uden emetisk virkning og med lav toksicitet og kan indgives oralt eller parenteralt blandet med et passende bærestof af gængs
25 art.

Bedømmelse af anti-hypertensiv aktivitet

1. Spontant hypertensiv rotte (MHS): Der anvendes fire spontant hypertensive hanrotter, stamme MHS, der vejer 250-300 g, til hver gruppe.

Dyrene behandles i fire på hinanden følgende dage. Medikamenterne indgives med mavesonde suspenderet i 5% gummi arabicum (0,2 ml/100 g legemsvægt). Blodtryk (BP) og puls (HR) måles ved halen med BP Recorder W+W. Blodtryk og puls måles på behandlingsens 1. og 4. dag en time før og 1 og 5 ti-
35 mer efter medikamentindgivelse. Resultaterne er anført i tabellerne 1 og 2 nedenfor.

0

2. Spontan hypertensiv rotte (Okamoto): Der foretages blodtryksmålinger på hypertensive ikke-indespærrede rotter ved fuld bevidsthed, der vejer ca. 300 g, via et catheter, der indlægges stationært i venstre almindelige halspulsåre. Indlæggelsen af arteriekanylen sker under bedøvelse med natriumpentobarbital (50 mg/kg i.p.). Der foretages et 1 cm langt indsnit i den i forvejen barberede flade på halsens underside og vævene over luftrøret deles ved stump dissektion for at blottlægge halspulsåren. Det polyethylencatheter, der anvendes, er lavet med PE 50 rør, der i forvejen er fyldt med saltvandsopløsning indeholdende 250 I.E./ml heparin. Kanylens spids skubbes mindst 2 cm ind i karret i retning mod hjertet. Kanylen bindes derefter fast og føres under huden, så at den kommer ud gennem et lille indsnit på halsens rygside. Under den postoperative periode og før indledningen af hvert måleprogram gennemskylles kanylen hver dag med saltvandsopløsning indeholdende heparin (250 I.E./ml). Eksperimenterne foretages to dage efter indgrebet. Medikamenterne indgives med mavesonde. Resultaterne er anført i tabellerne III og IV nedenfor.

20

Bedømmelse af toksicitet

Hanmusene i hver gruppe behandles oralt med medikamenter i forskellige doseringer til bestemmelse af orienterende toksicitet. Musene observeres i 7 døgn efter indgivelsen.

25

De opnåede data er anført i tabel V nedenfor.

30

35

0

Tabel I

Variation af blodtryk (BP) hos MHS-rotter. Værdierne repræsenterer et gennemsnit af 4 dyr

5			Første dag		Fjerde dag	
			Ændring i blodtryk (mm/Hg)			
		Dosis	1 time	5 timer	1 time	5 timer
		mg/kg	efter	efter	efter	efter
	Forbindelse	per os	dosis	dosis	dosis	dosis
10	355/1165	0,5	-13	-17	-17	- 3
	(Eks. 8)	1	-15	-19	-30	-42
		2	-25	-53	-33	-45
	355/1166	5	- 8	-20	-22	-26
	(Eks. 9)					
15	Hydralazin	1	0	-10	+ 7	+ 2
		3	-43	-29	-15	+ 5
	α -Methyl-DOPA	30	-27	- 4	- 2	0
		100	- 6	-22	-19	-31
20	355/1225	1	-28	-17	-34	-21
	(Eks. 13)	5	-67	-42	-34	-21
	355/1226	1	-32	-27	-21	-42
	(Eks. 14)	3	-47	-57	-40	-42
	355/1229	1	-26	-19	-21	-12
	(Eks. 2)	5	-26	-20	-36	-45
25						

25

30

35

0

Tabel II

Variation af puls (HR) hos MHS-rotter. Værdierne repræsenterer et gennemsnit af 4 dyr

			Første dag		Fjerde dag	
			Ændring af puls (slag/min)			
		Dosis	1 time	5 timer	1 time	5 timer
		mm/kg	efter	efter	efter	efter
	Forbindelse	per os	dosis	dosis	dosis	dosis
10	355/1165	0,5	-25	-25	-30	-35
	(Eks. 8)	1	-20	-15	-27	-20
		2	-47	-80	-48	-55
	355/1166	5	-25	-25	-35	-20
	(Eks. 9)					
15	Hydralazin	1	+20	+25	+30	+15
		3	+31	+34	+18	+13
	α -Methyl-DOPA	30	+33	+36	+50	+20
		100	+73	+40	+70	+20
20	355/1225	1	+ 5	-22	-40	-43
	(Eks. 13)	5	-32	- 4	-55	-59
	355/1226	1	-20	+ 3	- 5	-13
	(Eks. 14)	3	-20	-10	-40	-45
	355/1229	1	+25	- 2	-18	-53
	(Eks. 2)	5	-40	-35	-50	-55
25						

30

35

0

Tabel IIIVariation af blodtryk hos hypertensive rotter (Okamoto).Værdierne repræsenterer et gennemsnit af 6 dyrÆndring (mmHg) i blodtryk

5	Forbindelse	Dosis mm/kg per os	Ændring (mmHg) i blodtryk efter behandling				
			30 min.	60 min.	120 min.	240 min.	360 min.
	355/1165 (Eks. 8)	1	-21	-29	-33	-26	-23
10	355/1166 (Eks. 9)	5	0	- 3	-15	-18	-10
	Hydralazin	3	-25	-33	-40	-29	- 7
	355/1226 (Eks. 14)	3	-19	-28	-40	-32	-25

15

Tabel IVVariation af puls hos hypertensive rotter (Okamoto). Værdi-erne repræsenterer et gennemsnit af 6 dyrÆndring (slag/min) i puls

20	Forbindelse	Dosis mm/kg per os	Ændring (slag/min) i puls efter behandling				
			30 min.	60 min.	120 min.	240 min.	360 min.
	355/1165 (Eks. 8)	1	-25	-45	-53	- 8	+18
25	366/1166 (Eks. 9)	5	-20	-20	-35	-15	-20
	Hydralazin	3	+50	+21	+52	+ 3	+ 3
	355/1226 (Eks. 14)	3	-33	-30	-23	-16	+ 4

30

35

Tabel V

Akut toksicitet

	<u>Forbindelse</u>	<u>Orienterende toksicitet hos mus (mg/kg per os)</u>
	255/1165	>1000
5	(Eks. 8)	
	355/1166	>800
	(Eks. 9)	
	Hydralazin ^{*)}	122
	α -Methyl-DOPA ^{*)}	5300
10	355/1225	600
	(Eks. 13)	
	355/1226	>800
	(Eks. 14)	
	355/1229	600
15	(Eks. 2)	

^{*)} LD₅₀-data fra litteratur

I tabellerne I og II er anført resultaterne af undersøgelsen af aktiviteten for forbindelserne 355/1165 og 355/1166 med hensyn til blodtryk og puls (målt indirekte ved hjælp af en halemanchet) hos spontant hypertensive rotter, MHS-stamme (4 rotter i hver gruppe). Forbindelserne indgives oralt, en gang om dagen i 4 på hinanden følgende dage.

Forbindelse 355/1165 nedsætter i de afprøvede doser på 0,5, 1 og 2 mg/kg per os blodtrykket betydeligt på 1. og 4. dag efter behandlingen. Denne virkning har forbindelse med den indgivne dosis og varer indtil den 5. time efter indgivelse.

Forbindelse 355/1166 nedsætter ved 5 mg/kg per os blodtrykket i hvert måleprogram, men dens virkning er mere udtalt efter 4. dosis.

Forbindelse 355/1225, der gives oralt i doser på 1 og 5 mg/kg, nedsætter blodtrykket på en måde, der er afhængig af dosis på både 1. og 4. dag af behandlingen. Den højeste virkning nås 1 time efter dosering.

Forbindelse 355/1226 nedsætter med begge de afprø-

0

vede doser (1 og 3 mg/kg per os) blodtrykket, især ved den større dosis er denne virkning bemærkelsesværdig og af lang varighed.

5 Forbindelse 355/1229 afprøves i doser på 1 og 5 mg/kg per os; begge doseringer nedsætter blodtrykket på lignende måde på 1. dag, hvorimod nedsættelsen af blodtrykket på 4. dagen er afhængig af dosis.

10 Forbindelse 355/1165 i en dosis på 2 mg/kg per os og forbindelse 355/1226 i en dosis på 3 mg/kg per os viser en mere udpræget antihypertensiv aktivitet på 1. dag sammenlignet med Hydralazin (3 mg/kg per os) og endnu større virkning på 4. dag, fordi der med forbindelse 355/1165 og forbindelse 355/1226 indtræffer der ikke tilvænnning efter gentagen indgivelse. Sammenlignet med α -methyl-DOPA er de to forbindelse 15 delse 50 gange så aktive.

Forbindelse 355/1166 viste sig i den afprøvede dosis på 5 mg/kg per os at være 20 gange så aktiv som α -methyl-DOPA. Denne forbindelse har en mindre udtalt aktivitet end Hydralazin (3 mg/kg per os) på 1. dag; dens virkning er desuden længere varende, fordi 1. og 5. time efter den 4. indgivelse 20 viser forbindelse 355/1166 større hypotensiv virkning.

Forbindelserne 355/1225 og 355/1229 viser ved en dosis på 5 mg/kg per os større aktivitet både 1. og 4. dag af behandlingen end Hydralazin (3 mg/kg per os) og α -methyl-DOPA. Der forekommer ingen tilvænnning med disse forbindelser. 25

Bradykardi iagttages ved alle anvendte doser; hydralazin og α -methyl-DOPA giver ingen virkning på pulsen (tabel II).

30 Tabellerne 3 og 4 angiver den orale virkning af forbindelserne 355/1165, 355/1166 og 355/1226 på blodtryk og puls hos spontant hypertensive rotter (SHR, Okamoto stamme), der er forsynet med permanent kanyle indlagt i venstre halspulsåre. Når der anvendes denne stamme af hypertensive rotter, 35 er forbindelse 355/1165 (1 mg/kg per os) tre gange så aktiv som hydralazin og viser en udpræget og længe varende hypotensiv virkning, hvorimod forbindelse 355/1166 (5 mg/kg

0

per os er mindre effektiv end sammenligningsforbindelsen.

Forbindelse 355/1226 (3 mg/kg per os) viser en aktivitet, der ligger mellem forbindelse 355/1165 og forbindelse 355/1166.

5

De ændringer af pulsen, der indtræffer efter indgivelse af forbindelserne 355/1165, 355/1166 og 355/1226, er anført i tabel 4. Det skal bemærkes, at disse forbindelser i alle tilfælde giver let bradykardi og aldrig tachykardi.

10

Resultaterne af de forløbige orale toksicitetsprøver viser, at alle forbindelserne er mindre toksiske end hydralazin og har større terapeutisk index end α -methyl-DOPA.

De følgende eksempler tjener til yderligere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

15

Eksempel 1

2-Cyano-3-[5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-9,10-didehydro-6-methylergolin-8 β]-
-propionsyre-ethylester

(III: $R^3 = H$)

20

En blanding af 4,65 g natriumethylcyanoacetat, 7 g 5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8 β -methanolto-sylat og 2,8 g kaliumiodid i 100 ml dimethylsulphoxid og 1 ml ethylcyanoacetat opvarmes under omrøring ved 70°C i 5 timer. Opløsningen hældes i 500 ml isvand. Det fremkomne bundfald filtreres fra, tørres og chromatograferes på silicagelsøjle under anvendelse af chloroform som elueringsmiddel, hvilket giver 3,5 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 191-193°C.

25

Eksempel 2

2-Cyano-3-[5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8 β -
-propionamid

(355/1229) (I: $R^1 = NH_2CO$, $R^2 = CN$, $R^3 = H$, er en dobbeltbinding).

35

2 g 2-cyano-3-[5(10 $\rightarrow$ 9)abeo-9,10-didehydro-6-methylergolin-8 β]propionsyre-ethylester, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, opløses i 100 ml methanol mættet med fly-

0

dende ammoniak. Opløsningen holdes i en tilproppet beholder ved stuetemperatur i 2 timer og inddampes derefter til tørhed, hvilket giver 1,4 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 184-186°C.

5

Eksempel 3

2-Cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-
-N-ethylpropionamid

(I: $R^1 = C_2H_5NHCO$, $R^2 = CN$, $R^3 = H$, _____ er en dobbeltbinding).

10

Man arbejder som i eksempel 2, men anvender ethylamin i stedet for ammoniak og får derved den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 70%.

Eksempel 4

15 2-Cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-
-N-benzylpropionamid

(I: $R^1 = C_6H_5CH_2NHCO$, $R^2 = CN$, $R^3 = H$, _____ er en dobbeltbinding).

20

Man arbejder som i eksempel 2, men anvender benzylamin i stedet for ammoniak og får derved den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 60%.

Eksempel 5

2-Cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-
-N-propionylpyrrolidin

25

(I: $R^1 = 1\text{-pyrrolidinyl-carbonyl}$, $R^2 = CN$, $R^3 = H$, _____ er en dobbeltbinding).

30

Man arbejder som i eksempel 2, men anvender pyrrolidin i stedet for ammoniak og får derved den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 65%.

35

0

Eksempel 6

5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-propionitril
(I: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = CN$, er en dobbeltbinding).

1,2 g 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-propionsyre-ethylester fremstillet som beskrevet i eksempel 1 opløses i 50 ml methanol og behandles med 0,5 g natriumhydroxid i 20 ml vand. Efter omrøring i 3 timer hældes opløsningen i vand og neutraliseres med fortyndet eddikesyre. 2-Cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-propionsyren filtreres fra og opløses i 30 ml dimethylformamid. Dette opvarmes derefter ved 120°C i 24 timer for at opnå decarboxylering. Efter afdampning af opløsningsmidlet fås den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 80%.

15

Eksempel 7

5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-propionamid
(I: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = CONH_2$, er en dobbeltbinding).

0,7 g 5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-propionitril, fremstillet som beskrevet i eksempel 6, opløses i 50 ml t-butanol og behandles med 1 g kaliumhydroxid. Blandingen tilbagesvales i 24 timer. Efter afdampning af opløsningsmidlet fås den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 69%.

25

Eksempel 8

2-Cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]-propionamid
(355/1165) (I: $R^1 = NH_2CO$, $R^2 = CN$, $R^3 = H$, er en enkeltbinding).

En opløsning af 2,5 g 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]propionamid, fremstillet som beskrevet i eksempel 2, i 500 ml ethanol hydrogeneres i nærværelse af 4 g af en 10% palladium-på-kul-katalysator. Efter at ethanolen er afdampet, behandles remanensen med 1 mol oxalsyre, og saltene af cis- og trans-formerne adskilles ved fraktionskrystallisation ud fra vand, hvori oxalatet af trans-formen er mindre opløseligt. Behandling af trans-oxalatet med kaliumhydroxid giver 1 g af den i overskriften nævnte forbindel-

35

0

se, smeltepunkt 251-252°C.

Eksempel 9

5

2-Cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]-propionsyre-ethylester
(355/1166) (I: $R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{CN}$, $R^3 = \text{H}$, er en enkeltbinding).

10

Man arbejder som i eksempel 8, men anvender 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-propionsyre-ethylester, fremstillet som beskrevet i eksempel 1 og får derved den i overskriften nævnte forbindelse i et udbytte på 40%, smeltepunkt 182-184°C.

Eksempel 10

15

2-Cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]-N-ethylpropionamid

(I: $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{NHCO}$, $R^2 = \text{CN}$, $R^3 = \text{H}$, er en enkeltbinding).

20

Man arbejder som i eksempel 8, men anvender 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-N-ethylpropionamid, fremstillet som beskrevet i eksempel 3 og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 40%.

Eksempel 11

25

2-Cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]-N-benzylpropionamid

(I: $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCO}$, $R^2 = \text{CN}$, $R^3 = \text{H}$, er en enkeltbinding).

30

Man arbejder som i eksempel 8, men anvender 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-N-benzylpropionamid, fremstillet som beskrevet i eksempel 4, og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 35%.

35

0

Eksempel 12

2-Cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]propionyl-
pyrrolidin

5

(I: $R^1 = 1\text{-pyrrolidinylcarbonyl}$, $R^2 = \text{CN}$, $R^3 = \text{H}$, er en enkeltbinding).

10

Man arbejder som i eksempel 8, men anvender 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-propionylpyrrolidin, fremstillet som beskrevet i eksempel 5, og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 40%.

Eksempel 13

Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-propionitril
 (355/1225) (I: $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CN}$, er en enkeltbinding).

15

Man arbejder som i eksempel 8, men anvender 5(10→9)-abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-propionitril, fremstillet som beskrevet i eksempel 6 og får den i overskriften nævnte forbindelse i et udbytte på 50%, smeltepunkt 167-169°C.

20

Eksempel 14

Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-propionamid
 (355/1226) (I: $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CONH}_2$, er en enkeltbinding).

25

Man arbejder som i eksempel 8, men anvender 5(10→9)-abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-propionamid, fremstillet som beskrevet i eksempel 7, og får den i overskriften nævnte forbindelse i et udbytte på 45%, smeltepunkt 205-207°C.

Eksempel 15

30

Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-ethyl-propionamid

2 g trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-propionitril, fremstillet som beskrevet i eksempel 13, i 20 ml dioxan, 10 ml ethanol og 10 ml 30% KOH tilbagesvales i 18 timer.

35

Opløsningen inddampes i vakuum, og remanensen suspenderes i 60 ml methanol, der indeholder 6 ml H_2SO_4 . Efter 4 timers forløb ved stuetemperatur fortyndes opløsningen med vand, gøres basisk med NH_4OH og ekstraheres med chloroform.

0

Afdampning af opløsningsmidlet efterlader en remanens bestående af trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-propionsyre-methylester (smeltepunkt 203-205°C, der opløses i 50 ml methanol og 2 ml ethylamin. Opløsningen holdes i en Parr-bombe i 3 dage, derefter indampes opløsningen, hvilket giver 1,5 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 227-229°C.

Eksempel 16

10 Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-benzylpropionamid

Man arbejder som i eksempel 15, men anvender benzylamin og får den i overskriften nævnte forbindelse i et udbytte på 60%, smeltepunkt 185-187°C.

Eksempel 17

15

Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-propionylpyrrolidin

Man arbejder som i eksempel 15, men anvender pyrrolidin og får den i overskriften nævnte forbindelse i et udbytte på 55%, smeltepunkt 202-204°C.

20

Eksempel 18

Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-propionylpiperidin

Man arbejder som i eksempel 15, men anvender piperidin og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 50%.

25

Eksempel 19

Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-allylpropionamid

Man arbejder som i eksempel 15, men anvender allylamin og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 40%.

30

Eksempel 20

Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-n.butypropionamid

35 Man arbejder som i eksempel 15, men anvender n.butyamin og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 65%.

0

Eksempel 21Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-diethylpropionamid

Man arbejder som i eksempel 15, men anvender diethylamin og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 50%.

5

Eksempel 22Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-i.propylpropionamid

Man arbejder som i eksempel 15, men anvender isopropylamin og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 60%.

10

Eksempel 23Trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-methylbutylpropionamid

Man arbejder som i eksempel 15, men anvender N-methylbutylamin og får den i overskriften nævnte forbindelse som et skum i et udbytte på 75%.

15

20

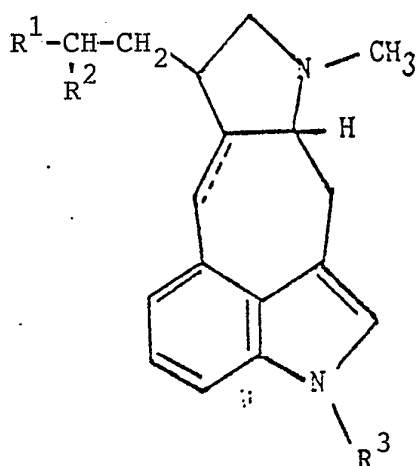
25

30

35

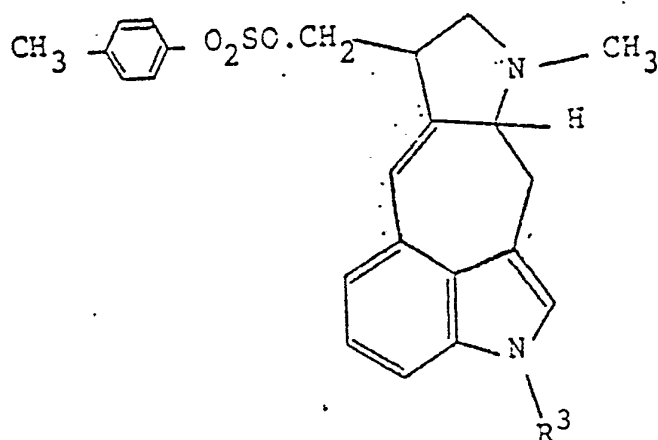
P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 5(10→9)abeo-
-ergolinderivater med formlen



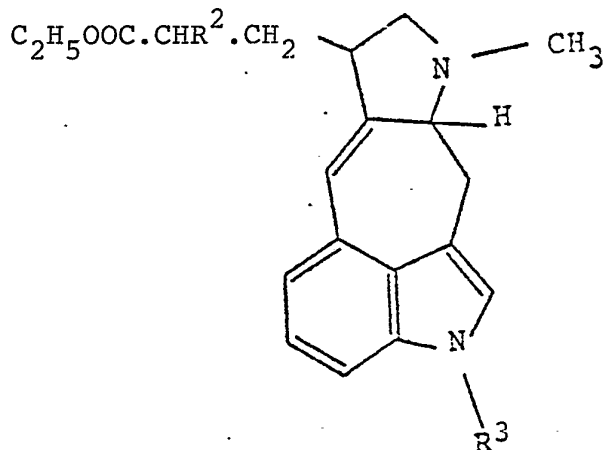
I

hvor R^1 er et hydrogenatom eller en carboxy-, alkoxycarbonyl-,
20 piperidinocarbonyl-, l-pyrrolidinylcarbonyl-, morpholinocar-
bonyl-, carbamoyl- eller benzylcarbamoylgruppe eller en alkyl-
carbamoyl- eller dialkylcarbamoylgruppe, hvor der i alkyl-
gruppen eller hver alkylgruppe er 1-4 carbonatomer, R^2 er et
hydrogen- eller fluoratom eller en cyano-, acetyl- eller car-
25 bamoylgruppe, og R^3 er et hydrogenatom eller en methylgruppe,
og er en enkelt- eller dobbeltbinding, forudsat at R^1
og R^2 ikke samtidig kan være hydrogenatomer, eller et pharma-
ceutisk acceptabelt salt heraf, k e n d e t e g n e t ved,
at et 5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-methan-
30 oltosylat med formlen



II

hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning, kondenseres med en forbindelse med formlen $CH_2R^2.COOC_2H_5$, hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, i et polært aprot opløsningsmiddel ved en temperatur på fra 50 til 100°C i 2-10 timer, hvorved der fås en forbindelse med formlen



III

hvor R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, og

- den herved fremkomne forbindelse isoleres, eller
- forbindelse III hydrolyseres til fremstilling af en forbindelse I, hvor R^1 er en carboxygruppe, eller
- forbindelse III hydrolyseres og esterificeres med en alkohol, der ikke er ethanol, til fremstilling af forbindelse I, hvor R^1 er en alkoxy-carbonylgruppe, der ikke er ethoxycarbonyl, eller

- 0 d) forbindelse III hydrolyseres eller decarboxyleres til fremstilling af en forbindelse I, hvor R^1 er et hydrogenatom, eller
- 5 e) forbindelse III behandles med ammoniak, benzylamin, piperidin, pyrrolidin, morpholin, en alkylamin eller en dialkylamin, hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer, til fremstilling af forbindelse I, hvor R^1 er en carbamoyl-, benzylcarbamoyl-, piperidinocarbonyl-, 1-pyrrolidinylcarbonyl- eller morpholinocarbonyl-
- 10 gruppe eller en alkylcarbamoyl- eller dialkylcarbamoylgruppe, hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer, eller
- 15 f) forbindelse III, hvor R^2 er cyano, hydrolyseres eller decarboxyleres, til opnåelse af et propionitril, der ved esterificering og behandling med ammoniak, benzylamin, piperidin, pyrrolidin eller morpholin eller en alkylamin eller dialkylamin, hvor alkylgruppen eller hver alkyl-
- 20 gruppe har 1-4 carbonatomer, kan omdannes til forbindelse I, hvor R^2 er et hydrogenatom, og R^1 er en carbamoyl-, benzylcarbamoyl-, piperidinocarbonyl-, 1-pyrrolidinylcarbonyl- eller morpholinocarbonylgruppe eller en alkylcarbamoyl- eller dialkylcarbamoylgruppe, hvor alkylgruppen eller hver alkylgruppe har 1-4 carbonatomer, eller
- 25 g) forbindelse I, fremstillet ifølge a), b), c), d), e) eller f) katalytisk hydrogeneres til opnåelse af en forbindelse I, hvor er en enkeltbinding.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at den fremstillede forbindelse er 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methylergolin-8β]-propionsyre-methylester, 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-propinoamid eller 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-N-ethylpropionamid.

30

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at den fremstillede forbindelse er 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-N-benzylpropionamid eller 2-cyano-3-[5(10→9)abeo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β]-N-propionylpyrrolidin.

35

0

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den fremstillede forbindelse er 5(10→9)abeo-
-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-propionitril, 5(10→9)a-
beo-9,10-didehydro-6-methyl-ergolin-8β-propionamid eller 2-
5 -cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]-propionamid
eller 2-cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]-
propionsyre-ethylester.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den fremstillede forbindelse er 2-cyano-3-
10 -[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]-N-ethylpropionamid,
2-cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β]-N-benzyl-
propionamid eller 2-cyano-3-[trans-5(10→9)abeo-6-methyl-er-
golin-8β]-propionylpyrrolidin

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
15 n e t ved, at den fremstillede forbindelse er 5(10→9)abeo-
-6-methyl-ergolin-8β-propionitril eller trans-5(10→9)abeo-
-6-methyl-ergolin-8β-propionamid.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den fremstillede forbindelse er trans-5(10→9)-
20 abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-ethyl-propionamid, trans-5(10→9)-
abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-benzyl-propionamid eller trans-5-
(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-propionylpyrrolidin.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den fremstillede forbindelse er trans-5(10→9)-
25 abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-propionylpiperidin, trans-5(10→9)-
abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-allyl-propionamid eller trans-5-
(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-n.butylpropionamid.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den fremstillede forbindelse er trans-5(10→9)-
30 abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-diethylpropionamid, trans-5(10→9)-
abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-i.propylpropionamid eller trans-5-
(10→9)abeo-6-methyl-ergolin-8β-N-methylbutylpropionamid.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at det polære aprotiske opløsningsmiddel er dimethyl-
35 sulphoxid eller dimethylformamid.